

Учреждение Российской академии медицинских наук
Российский онкологический научный центр
имени Н. Н. Блохина РАМН

ВЕСТНИК РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

УДК 616
Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в ноябре 1990 г.

**Том 22, №1 (83)
Январь — март 2011 г.**

Учредитель:
Учреждение Российской академии медицинских наук
Российский онкологический научный центр
имени Н. Н. Блохина РАМН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
М. И. Давыдов, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
В. Ю. Сельчук, проф., г. м. н. (зам. главного редактора)
В. М. Нечушкина, к. м. н. (отв. секретарь)
М. Д. Алиев, академик РАМН, проф., г. м. н.
А. Ю. Барышников, проф., г. м. н.
В. Н. Богатырев, проф., г. м. н.
Л. В. Демидов, проф., г. м. н.
Б. И. Долгушин, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
Д. Г. Заридзе, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
И. Б. Зборовская, к. б. н.
А. И. Карселадзе, проф., г. м. н.
Б. П. Копнин, проф., г. б. н.
В. В. Кузнецов, проф., г. м. н.
В. П. Летягин, проф., г. м. н.
В. Б. Матвеев, проф., г. м. н.
М. И. Нечушкин, проф., г. м. н.
Б. К. Поддубный, проф., г. м. н.
В. Г. Поляков, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
С. Субраманиан
Н. Н. Тупицын, проф., г. м. н.
С. А. Тюляндин, проф., г. м. н.
Ю. В. Шишкин, проф., г. м. н.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-36649 18.06.2009

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Цена договорная

За публикацию журнала отвечает отдел международных связей
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Редакторы: М. Н. Соловова, А. Я. Подольская, О. Б. Одинцева (англ. яз.)
Технический редактор: М. Г. Петров
Корректор: Н. Н. Юдина

Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Подписано в печать 15.03.2011. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 8,7.
Тираж 3000 экз. Заказ № 163

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6
© РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2011

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН» обязательна

Russian Academy of Medical Sciences
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

JOURNAL of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

A quarterly journal of oncological science and practice
Founded in November 1990

**Volume 22, N 1 (83)
January – March 2011**

Founder:
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

EDITOR-IN-CHIEF
M. I. Davydov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor

EDITORIAL BOARD:
V. Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)
V. M. Nechushkina, MD, PhD (Executive Editor)
M. D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAMS, Professor
A. Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor
V. N. Bogatyrev, MD, PhD, DSc, Professor
L. V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
A. I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor
B. P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor
V. V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor
V. P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor
V. B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor
M. I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor
B. K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor
V. G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
Y. V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor
S. Subramanian, MD
S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor
N. N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor
D. G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
I. B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass
Communication. License ПИ N ФС77-36649 18.06.2009

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Price as per contract

Publishing in-charge: Office of International Affairs N. N. Blokhin Russian
Cancer Research Center RAMS

Editors: M. N. Solovova, A. Y. Podolskaya, O. B. Odintseva (English version)
Technical editor: M. G. Petrov
Proof-reader: N. N. Yudina

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Permitted for print 15.03.2011. Format 60 × 90/8. Bulk 8.7 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 163

АНО «Усия», 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581
© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2011

No reproduction is permitted without reference to the Journal of
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е. В. Степанова, И. А. Файнштейн

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С. В. Дигук, К. В. Смирнова, В. Э. Гурцевич

ВИРУС ЭПШТЕЙНА—БАРР: РЕГУЛЯЦИЯ СИГНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОНКОГЕНА LMP-1 МУТАНТНЫМИ
ВАРИАНТАМИ ЕГО ЛИТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ (LYLMP-1)

12

И. А. Кургрявцев, М. В. Гудкова, О. М. Павлова, В. Е. Шевченко

ОСОБЕННОСТИ РОСТМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ OSU03012 НА КЛЕТКИ A549 И H1299
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

17

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И. Е. Бахлаев, П. И. Ковчур, А. А. Михетько, О. В. Курмышкина, С. Е. Нильва
РАК ШЕЙКИ МАТКИ В КАРЕЛИИ

22

О. В. Бочкарева, Г. Т. Синюкова, Л. А. Костякова, И. А. Пилипчук, В. Т. Циклаури
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕСТНЫХ
И РЕГИОНАРНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

29

В. Л. Карапетян, Е. В. Степанова, А. Ю. Барышников, С. О. Никогосян, В. В. Кузнецов
МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАКА ЯИЧНИКОВ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ

37

А. А. Коломейцева, И. М. Гагарин, В. В. Мочальникова, Н. Н. Мазуренко, В. А. Горбунова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR)
У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

42

Л. И. Короленкова

СОЧЕТАНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ В ПРОЦЕССЕ
КАНЦЕРОГЕНЕЗА — ОБЪЕКТИВНАЯ ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК ПРИ CIN
И МИКРОИНВАЗИВНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

50

Г. О. Миненков, Б. Д. Шалабаев

К УТОЧНЯЮЩЕЙ РОЛИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КЛАССИФИКАЦИИ, ОПРЕДЕЛЕНИИ
РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ЮНОШЕСКОЙ АНГИОФИБРОМЕ
ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

55

*Т. А. Назаренко, Н. Ю. Шарипова, А. А. Пароконная, М. И. Нечушкин, И. К. Воротников,
Е. Б. Кампова-Полевая, Н. А. Ревшвили, Н. С. Камалетдинов*

ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

60

С. Н. Неред, И. В. Поддубная, И. С. Стилиди, В. А. Шаленков

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ПЕРВИЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА

66

Ю. С. Сегова, Г. Т. Синюкова, Л. А. Костякова, И. А. Титова, Е. Г. Матякин

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

72

В. А. Соколовский, М. Д. Алиев, А. В. Соколовский, П. С. Сергеев

ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ
ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

77

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Евгения Владиславовна Степанова¹, Игорь Александрович Файнштейн²

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение радиохимики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, Степанова Евгения Владиславовна; e-mail: e_stepanova@nm.ru

В обзоре обсуждаются некоторые достижения в области молекулярно-биологических маркеров при раке поджелудочной железы для диагностики, прогноза и выбора режимов химиотерапии в целях лечения больных.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, молекулярно-биологические маркеры, прогноз течения болезни.

Аденокарциномы поджелудочной железы (ПЖ) относятся к группе опухолей с неблагоприятным прогнозом и с 5-летней выживаемостью менее 3% [1]. Единственным методом лечения рака ПЖ (РПЖ) ранних стадий является хирургическое удаление опухоли. Однако на момент диагностики заболевания у 80% больных имеется местнораспространяющийся или метастатический рак, при котором не существует эффективного лечения. У 80% больных отмечается прогрессирование болезни в первые 2 года после хирургической резекции опухоли [2].

В настоящее время развиваются новые методы лечения больных РПЖ, позволяющие повысить их выживаемость. Исследуются различные режимы адъювантной и неоадъювантной терапии в комбинации с хирургическим удалением опухоли [3]. В последнее время было показано, что использование системной химиотерапии (ХТ) может увеличить выживаемость больных [4]. Возможная стратегия увеличения эффективности лечения больных — индивидуализация терапии в зависимости от клинико-морфологических и индивидуальных особенностей опухоли [5]. Актуальность поисков дополнительных прогностических факторов и маркеров эффективности лечения несомненна.

Разное течение заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях может объясняться различиями по экспрессии определенных маркеров. Изучение изменений в экспрессии молекулярно-биологических маркеров позволит выявить новые диагностические и прогностические факторы для постановки раннего диагноза, оценки риска возникновения рецидивов и метастазов, назначения рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия. Особое внимание исследователей привлекает возможность получить сведения о нарушениях механизмов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза в опухоли.

В данном обзоре обсуждаются основные клинические достижения в области молекулярно-биологических маркеров при РПЖ для диагностики, прогноза и выбора режимов ХТ при лечении больных.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РПЖ

Изучение молекулярных нарушений, сопутствующих развитию и прогрессированию РПЖ, позволит повысить эффективность лечения больных, а также может способствовать разработке методов ранней диагностики в группе больных с высоким риском развития опухоли и появлению так называемых таргетных препаратов [6].

Инвазивная карцинома развивается из повреждений *in situ* долек ПЖ, и прогрессирование в инвазивный рак ассоциируется с аккумуляцией множественных генетических изменений (см. рисунок).

Молекулярные изменения при внутриэпителиальных опухолях ПЖ (panIN) могут быть разделены на «ранние» (например, гиперэкспрессия MUC4), «промежуточные» (например, гиперэкспрессия циклина D1) и «поздние» (например, накопление p53 или потеря Smad4/DPC4) [7]. По данным исследований, мутации в гене *K-ras*, укорочение теломер и потеря p16 также являются одними из ранних процессов при канцерогенезе протоковых клеток ПЖ [8].

Пролиферативная активность внутриэпителиальных опухолей увеличивается в соответствии со степенью дисплазии. Опухоли panIN 3-й степени имеют высокую степень атипии клеток и могут прогрессировать в инвазивную карциному [9]. Некоторые генетические мутации, которые находят в этих предраковых повреждениях, встречаются намного чаще, чем могло бы быть при их случайном появлении. Это свидетельствует о том, что некоторые молекулы/онкогены действуют как спусковой крючок для инициации неопластического роста, тогда как другие ответственны за злокачественную прогрессию. Одним из первых молекулярных изменений, которое находят при предраковых изменениях ПЖ, — мутации в гене *K-ras*. Предполагают, что он играет роль «спускового крючка», хотя мнения могут расходиться [10]. Мутации в гене *K-ras* находят и в нормальных клетках протоков ПЖ [11; 12], хотя частота выявления мутаций увеличивается до 100% при panIN 3-й степени. Гиперэкспрессию продукта гена *p21WAF1/CIP1* также обнаруживают на ранних стадиях развития дисплазии [13]. Его гиперэкспрессия увеличивается от 9% случаев при окрашивании нормальных протоков до 85% при инвазивной карциноме. Окончательная роль таких изменений остается непонятной. Потеря p16INK4A может быть следующим этапным изменением, но возникающим немного позже, чем мутации в гене *K-ras*. Аллельные потери (LOH) также обнаруживаются при panIN 1-й степени [14; 15], и частота LOH увеличивается до 100% при инвазивном раке [14].

Гиперэкспрессия p53 — поздний процесс, обычно возникающий при panIN 2-й и 3-й степени [14; 16; 17]. Потеря экспрессии SMAD4 (DPC4) белков возникает менее чем в 50% panIN 3-й степени [18; 19], она обычно встречается при инвазивных опухолях и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [20].

Независимо от степени panIN укорочение теломер встречается в 96% случаев [21]. Это может быть ранним процессом, ведущим к приобретению хромосомных изменений, которые вызывают развитие инвазивного рака.

Опухолевый ангиогенез также играет важную роль в прогрессировании РПЖ. Гипоксия наблюдается в значительной части РПЖ (25—90%), что ведет к активации нескольких путей, включая метаболические изменения и ангиогенез. Характерной особенностью РПЖ является также гиперэкспрессия гена и индуцируемого гипоксией белка альфа (HIF1-alpha) и стимуляция соответствующих генов-мишеней (например, фактора роста эндотелия сосудов — VEGF и интерлейкина-8) [22].

РПЖ характеризуется сравнительно гетерогенной плотностью микрососудов. Высоковаскуляризованные опухоли обуславливают высокий риск появления метастазов в печени; при этом у больных отмечается низкая выживаемость [23]. Основным ангиогенным цитокином при РПЖ является VEGF. Экспрессия bFGF встречается также сравнительно часто, но не имеет прогностического значения [24]. В опухолевых клетках ПЖ часто экспрессируются рецепторы к VEGF (VEGFR-1 и VEGFR-2), что свидетельствует о наличии уникальной аутокринной регуляторной «петли» митотической активности, которая может быть мишенью для действия антиангиогенной терапии [25].

Другими ключевыми молекулярными процессами прогрессирования РПЖ являются гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 1-го типа (EGFR) и активация нижележащих сигнальных систем [26].

Изменения во многих других онкогенах и генах — супрессорах опухолевого роста также были определены. Различные мутации были найдены в специфических типах РПЖ; это свидетельствует о том, что в канцерогенез вовлечено множество других молекулярных механизмов. Одним из примеров является потеря гетерозиготности гена Фон Хиппель—Линдау (*VHL*) как в наследственных, так и в ненаследственных серозных цистаденомах [27]. Другим — высокая частота активирующих мутаций гена β-катенина (до 90% случаев) в солидных псевдопапиллярных опухолях и отсутствие мутаций гена *K-ras* и *p53* в ацинарно-клеточных карциномах [28]. Все эти мутации часто встречаются при протоковых карциномах.

В последние годы также доказана важность трансформирующего β-фактора (TGF-β) и других в росте и прогрессировании РПЖ [29; 30].

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ РПЖ

Интенсивные исследования в области молекулярной патологии направлены на поиск значимых для диагностики, лечения и прогноза РПЖ молекулярно-биологические маркеров. В последнее десятилетие большинство исследований направлено на определение молекулярных процессов при канцерогенезе ПЖ и их корреляции с

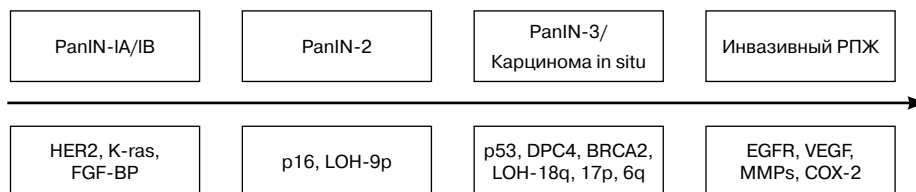


Рисунок. Важные генетические изменения при прогрессировании РПЖ.

клинико-патологическим статусом больных. Было обнаружено, что активация онкогенов/инактивация генов — супрессоров опухолевого роста ответственна за прогрессирование этих опухолей [5; 31; 32]. Однако дисрегуляция молекул некоторых сигнальных путей (EGFR, Akt, NF- κ B и др.) и их молекулярных мишеней также играет важную роль в молекулярном патогенезе РПЖ [5; 31].

ПОТЕРЯ КОНТРОЛЯ НАД ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ КЛЕТОК

Наиболее ранними процессами канцерогенеза и прогрессирования опухолей являются нарушение механизмов пролиферации и апоптоза в опухолевых клетках, когда теряются нормальные механизмы контроля над этими процессами. Способность к неограниченному размножению — одна из главных особенностей опухолевых клеток.

Индекс пролиферативной активности

Оценка пролиферативной активности может помочь определить агрессивность и злокачественность течения опухолевого процесса [33], а также в совокупности с другими факторами, возможно, и вероятность ответа на терапию. Большинство методов, включая индекс клеток, меченных тимидином-НЗ, основано на мечении клеток, находящихся только в фазе S клеточного цикла. Антитела к антигену Ki-67, который присутствует в клетках поздней фазы G1 и фазах S, G2 и M, метят все пролиферирующие клетки, но не клетки в состоянии покоя (фаза G0 и ранняя фаза G1). Другим маркером пролиферирующих клеток, который может быть определен иммуногистохимически, является PCNA.

Средняя пролиферативная активность РПЖ составляет $43 \pm 18\%$ (по количеству PCNA-положительных клеток) [34]. Индекс пролиферативной активности выше в опухолях высокой степени злокачественности (по сравнению с опухолями низкой степени злокачественности) и при метастазах в лимфатических узлах [34; 35]. Проллиферативная активность опухолей, продуцирующих гормоны разных типов, одинаковая [36].

Высокая пролиферативная активность позволяет прогнозировать высокий риск развития метастазов опухолей ПЖ [36]. У 73% больных без метастазов за время срока наблюдения (медиана периода наблюдения 91 мес) пролиферативная активность опухолей была низкой (< 5% Ki-67-положительных клеток). У всех больных, у которых появились метастазы за время наблюдения, пролиферативная активность соответствовала средней (5—25% Ki-67-положительных клеток) или высокой (более 25% пролиферирующих клеток) степени.

Белки семейства EGFR

Семейство рецепторов EGFR состоит из 4 членов: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErB3/HER3 и ErB4/HER4 [37]. Экспрессию этих белков в небольших количествах находят на цитоплазматической мембране клеток эпителиального происхождения. В нормальных физиологических условиях активация HER-рецепторов контролируется временной невысокой экспрессией их лигандов. Основными лигандами для EGFR являются EGF и трансформирующий α -фактор роста (TGF- α). Фосфорилирование рецептора при его связывании с

лигандами и активации приводит к запуску различных сигнальных путей, включающих фосфатидилинозитол-3-киназу, Src, MAPK, STAT, которые запускают деление, выживаемость, подвижность, инвазию и метастазирование клеток [37].

При трансформации клеток происходит усиление синтеза этих белков и увеличение количества рецепторов на поверхности клеток (гиперэкспрессия). Кроме того, часто находят изменения в гене *EGFR* (мутации, делеции и перестановки). Эти изменения приводят к повышению активности рецептора, что может запускать развитие и прогрессирование РПЖ. Экспериментальные исследования позволили выявить, что активация EGFR играет важную роль в активации пролиферации опухолевых клеток, стимуляции ангиогенеза, метастазирования и резистентности к ХТ и лучевой терапии, а также ингибировании апоптоза.

Гиперэкспрессия EGFR и его лиганда EGF часто встречается при РПЖ [38]. Так, гиперэкспрессия EGFR встречается в 55% случаев эндокринного РПЖ [39]. Цитоплазматическая гиперэкспрессия EGFR в инвазивном компоненте опухоли (62% положительных случаев) встречается чаще, чем во внутрипротоковом (25% положительных случаев). Мембранная гиперэкспрессия EGFR, наоборот, встречается во внутрипротоковой части чаще, чем в инвазивной (54 и 14% соответственно) [40]. Кроме того, гиперэкспрессия EGFR значительно чаще встречается при метастатическом РПЖ и ассоциирована с сокращением продолжительности жизни больных РПЖ [38].

Амплификация гена рецептора эпидермального роста 2-го типа (*HER2*) и его гиперэкспрессия выявляются примерно в 20—60% случаев РПЖ [41—45]. Амплификация гена *HER2* обнаруживается только в 22—27% опухолей с гиперэкспрессией *HER2* [42; 45]. Гиперэкспрессия *HER2/neu* также встречается во внутрипротоковом компоненте опухоли чаще, чем в инвазивном компоненте (20 и 3% соответственно). У больных с гиперэкспрессией EGFR в цитоплазме чаще определяется III степень злокачественности и короче период до прогрессирования [40]. Не обнаружено связи гиперэкспрессии *HER2* с различными клинико-патологическими характеристиками опухоли (возрастом, полом больных, расположением, размером, гистологической степенью злокачественности опухоли) [41]. Однако частота гиперэкспрессии *HER2/neu* увеличивается с прогрессированием стадии болезни [41; 45].

Полученные данные свидетельствуют, что дисрегуляция сигнального пути EGFR часто ассоциирована с развитием и прогрессированием РПЖ. Ингибирование сигнальных путей EGFR и его нижележащих эффекторов может играть значительную роль для выбора эффективной терапии РПЖ.

K-ras

Другим частым молекулярным процессом при РПЖ является активация онкогена K-ras, которая встречается более чем в 90% случаев РПЖ [46]. Ген *ras* кодирует белок, связанный с мембраной клеток, молекулярной массой 21 кДа. Этот белок вовлечен в передачу сигналов от рецептора внутрь клетки на ядро, которые активируют пролиферацию клеток и повышение миграционных способностей клеток.

Активация онкогена *K-ras* — важный молекулярный процесс при РПЖ. Примерно в 80—90% случаев РПЖ в гене *K-ras* находят точечные мутации кодонов 12, 13 и 61 [46]. Эти мутации приводят к синтезу конститутивно активированной формы белка *K-Ras*, которая подает внутрь клетки неконтролируемые сигналы, активирующие рост. При РПЖ мутации в гене возникают на ранних стадиях канцерогенеза, и выживаемость у таких больных короче, чем у больных с *K-ras* «дикого типа». Кроме мутаций у больных РПЖ часто встречается амплификация гена *K-ras*.

ИНГИБИРОВАНИЕ АПОПТОЗА

Популяция опухолевых клеток увеличивается за счет не только увеличения фракции делящихся клеток, но и блокирования механизмов нормальной гибели клеток (апоптоза). Исследования, проведенные на экспериментальных моделях опухолей *in vivo* и *in vitro*, а также описательный анализ образцов опухолей различных стадий свидетельствуют, что опухоли практически всех типов резистентны к запуску апоптоза.

p53

Белок p53 получил образное название «страж генома» [47]. Этот белок является ключевым компонентом внутриклеточной защитной системы, предотвращающей накопление в организме аномальных клеток. При различных стрессорных и аномальных процессах в клетке (при повреждениях ДНК, оксидантном стрессе, гипоксии, гипо- и гипертермии, активации онкогенов, вирусной инфекции) происходит активация p53, что приводит к остановке клеточного цикла в сверхочных точках и репарации ДНК или апоптозу.

Накопление p53 встречается в 46—57% случаев РПЖ [34; 48; 49]. Частота накопления p53 увеличивается с ростом злокачественности опухолей [48]. Так, при доброкачественных опухолях накопления p53 не встречается, а в злокачественных опухолях частота накопления увеличивается до 46%. Имеются значимые различия по частоте экспрессии p53 при опухолях разной дифференцировки: при протоковом раке экспрессия p53 наблюдается в 25% случаев, при интерстициальном раке головки ПЖ — в 50% [50].

Некоторые авторы показали, что p53 не является прогностическим фактором при аденокарциномах РПЖ [49]. Однако на прогностическую значимость p53 может влиять степень дифференцировки опухоли. Так, в опухолях протокового происхождения p53 имеет прогностическую значимость (медиана продолжительности жизни составила 0,76 года при p53-положительных опухолях и 1,44 года при p53-отрицательных опухолях), а при опухолях интерстициальной дифференцировки — нет [50].

Роль экспрессии p53 при опухолях ПЖ требует дальнейшего изучения.

Vcl-2

Семейство белков Vcl-2 играет ключевую роль при запуске апоптоза. Различная экспрессия белков семейства Vcl-2 позволяет очень тонко регулировать апоптоз в тканях различных типов, запускаемый разнообразными

вне- и внутриклеточными сигналами. К ним относятся химиотерапевтические препараты и γ -излучение, цитотоксические цитокины (α -ФНО, FasL и др.), тепловой шок, оксидативные повреждения и т. п. [51].

В нормальной ткани ПЖ экспрессию Vcl-2 находят в цитоплазме клеток ацинусов и протоков [49]. В аденокарциномах РПЖ экспрессия Vcl-2 встречается в 25% первичных опухолей и только в 7% синхронных метастазов в лимфатических узлах. При этом в хорошо дифференцированных опухолях (степень G1) экспрессия Vcl-2 встречается чаще, чем в низкодифференцированных. Однако экспрессия Vcl-2 не связана с прогнозом болезни [49].

Прогностическое значение Vcl-2 для РПЖ изучено плохо.

МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА

Ангиогенез — формирование сети капилляров из эндотелиальных клеток, выступающих мелкие венулы, — необходимое условие для дальнейшего роста опухолевого узелка, достигшего диаметра 1—2 мм.

Недостаток в питательных веществах и кислороде, необходимых для роста опухоли, приводит к появлению клонов опухолевых клеток, выделяющих факторы, которые стимулируют ангиогенез. Прорастание новых микрососудов является необходимым процессом, способствующим росту опухоли, а также увеличивающим ее метастатические способности [52]. Высокоангиогенные опухоли имеют больше возможностей стимулировать рост новых сосудов при метастазировании, чем низкоангиогенные, при которых метастазирующие клоны находятся в «дремлющем» состоянии.

Среднее количество микрососудов CD34 в опухоли составляет менее 85 в поле зрения. Значимая корреляция обнаружена между экспрессией VEGF и плотностью микрососудов в опухоли [53]. Протоковые аденокарциномы с большим количеством микрососудов имеют более высокую пролиферативную активность, низкую степень дифференцировки и диаметр более 3 см [54]. Наблюдается корреляция между количеством микрососудов в опухоли и стадией болезни [55].

Большое количество микрососудов в опухоли является неблагоприятным, независимым от стадии TNM фактором прогноза [54; 56—58]. Общая 2-летняя выживаемость больных протоковым РПЖ составила 33% при высоком содержании микрососудов и 66% — при низком [54]. В других исследованиях изучалась связь экспрессии VEGF и количества микрососудов в опухоли с ранним рецидивированием и метастазированием после полной резекции опухоли [55]. Статистически значимая корреляция была найдена между количеством микрососудов, стадией заболевания и VEGF. Количество микрососудов и экспрессия VEGF обратно коррелировали с общей выживаемостью больных.

При РПЖ наблюдается высокая частота экспрессии ангиогенных факторов. Так, экспрессию VEGF находят в 71—89% случаев, основного фактора роста фибробластов (bFGF) — в 61%, тимидинфосфорилазы (ТФ) — в 57% случаев РПЖ [24; 53; 55]. Данные о связи экспрессии ангиогенных факторов с количеством микрососудов в опухоли, клинико-морфологическими особенностями больных и прогнозом заболевания противоречивы.

Стимуляторы ангиогенеза VEGF и bFGF

В некоторых работах наблюдается статистически значимая корреляция между экспрессией VEGF (в отличие от bFGF или ТФ) и количеством микрососудов в опухоли [24; 55]. В других исследованиях связь между VEGF и количеством микрососудов не обнаружена [59; 60]. Нет статистически значимой корреляции между экспрессией VEGF и клинико-патологическими особенностями опухоли (возраст, пол, уровень СА19-9, размер опухоли, локализация, дифференцировка опухоли и стадия болезни) [60].

У больных с высокой экспрессией VEGF и bFGF продолжительность жизни короче, чем у больных с низкой экспрессией или в ее отсутствие [24; 55; 61]. Медиана продолжительности жизни больных с экспрессией VEGF составила 9,5 мес, а без экспрессии белка — 26,4 мес [61]. В других исследованиях экспрессия VEGF не ассоциировалась с продолжительностью жизни больных [60]. При многофакторном анализе выявлена связь между гиперэкспрессией VEGF и наличием метастазов в печени. У больных с опухолями, характеризующимися высокой или средней экспрессией VEGF, отмечено статистически значимое уменьшение продолжительности жизни по сравнению с таковой у больных с низкой экспрессией VEGF [62].

ТФ

Это не прямой стимулятор ангиогенеза в опухоли. ТФ является также ограничивающим скорость ферментом активации капецитабина. Показано, что селективное накопление 5-фторурацила в опухолевой ткани обеспечивается высокой активностью ТФ в опухолевых клетках по сравнению с клетками нормальных тканей. Существует перспектива использования капецитабина в ТФ-положительных опухолях ПЖ (57—70% от общего количества). Экспрессия ТФ в опухолевых клетках не имеет прогностического значения, а в стромальных клетках является неблагоприятным фактором прогноза при РПЖ [58].

Циклооксигеназа-2

Другим важным ангиогенным фактором при РПЖ является циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Существует две основных изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) — фермента, участвующего в синтезе простагландинов, стимуляторов роста клеток [63]. ЦОГ-1 — конститутивно синтезируемый фермент, участвующий в некоторых нормальных физиологических процессах. ЦОГ-2, наоборот, является индуцибельным ферментом и обычно отсутствует в большинстве нормальных тканей. Его синтез, как правило, стимулируется цитокинами, факторами роста и другими при воспалительных процессах и канцерогенезе. Экспрессия ЦОГ-2 увеличивается при различных типах опухолей, включая РПЖ.

Иммуногистохимические исследования позволили выявить, что экспрессия ЦОГ-2 встречается при 47—75% РПЖ, и эта экспрессия намного выше, чем в окружающих нормальных тканях [64; 65]. Имеется положительная корреляция между мутациями *K-ras* и уровнем ЦОГ-2, так как активированный белок K-Ras увеличивает стабильность мРНК ЦОГ-2.

Эндокринные опухоли ПЖ с высокой экспрессией ЦОГ-2 обычно большого размера, с выраженным полиморфизмом, с высокой митотической активностью [66]. Эти опухоли чаще экспрессируют гормоны (гастрин, серотонин, кальцитонин). Экспрессия ЦОГ-2 в первичной опухоли является неблагоприятным фактором прогноза появления метастазов [65].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РПЖ

Проводится множество исследований молекулярно-биологических маркеров для практического использования в клинической онкологии [67]. Далее суммированы лишь некоторые причины проведения исследований по оценке значения молекулярно-биологических маркеров.

Ниже перечислены цели исследований молекулярно-биологических маркеров.

1. Улучшение понимания механизмов патогенеза болезни.
2. Улучшение плана и анализа клинических исследований (например, стратификация риска).
3. Помощь в сравнении эффективности лечения в нерандомизированных исследованиях между группами, получающими различные режимы ХТ, путем сопоставления частоты экспрессии маркеров прогноза и резистентности к химиопрепаратам.
4. Выявление больных из группы высокого риска метастазирования.
5. Более точное прогнозирование исхода болезни.
6. Помощь в принятии клинического решения, включая выбор метода лечения (в том числе назначение препаратов направленного действия) и рекомендаций больным.

Некоторые маркеры служат для исследования молекулярных механизмов течения болезни и будут использоваться для определения индивидуальной тактики лечения, другие — для выделения группы больных с высоким риском рецидива болезни и обоснования выбора более интенсивного или дорогого лечения. Молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с прогнозом течения злокачественных новообразований, могут также использоваться для разработки плана проведения новых клинических испытаний, анализа различий между проведенными исследованиями и выбора терапии для отдельных больных.

ТЕРАПИЯ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ («ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ») ПРИ РПЖ

Использование химиотерапевтических препаратов при метастатическом РПЖ ограничено из-за низкой эффективности. Эффективность гемцитабина — одного из активных цитотоксических препаратов при РПЖ составляет 2—30% с годичной выживаемостью 18% [38; 69]. Оксалиплатин и иринотекан также проявили среднюю эффективность в ХТ второй линии в комбинации с гемцитабином [70; 71].

Одним из возможных путей решения этой проблемы является использование современных биологических препаратов направленного действия, которые блокируют определенные молекулярно-биологические маркеры в опухолевых клетках. В настоящее время накоплено

достаточное количество информации по экспрессии молекулярно-биологических маркеров, что привело к началу клинических испытаний препаратов направленного действия у больных аденокарциномой ПЖ (см. таблицу) [72—74].

Ингибиторы ангиогенеза

Усиленный ангиогенез и высокая частота экспрессии ангиогенных стимуляторов при РПЖ была одной из причин начала клинических испытаний эффективности ингибиторов ангиогенеза для лечения метастатической болезни. Однако они не дали многообещающих результатов.

Бевацизумаб — рекомбинантное моноклональное антитело против VEGF, изучен в клинических испытаниях I фазы у 48 больных. Медиана продолжительности жизни составила 15,7 мес, годовая выживаемость — 65% без значительного увеличения токсичности. Больные получали гемцитабин (1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней) и бевацизумаб (10 мг/кг, после гемцитабина на 1-й и 15-й дни) [75]. Частичная ремиссия обнаружена у 21% больных и стабилизация болезни — у 46%; 6-месячная выживаемость составила 77%. Медиана общей продолжительности жизни достигала 8,8 мес. Токсичность 3—4-й степени включала гипертензию (19%), тромбозы (13%), перфорацию кишечника (8%) и кровотечения (2%). Однако в исследовании CALGB80303 при добавлении бевацизумаба к гемцитабину не достигнуто увеличения выживаемости больных метастатическим РПЖ по сравнению с таковой при добавлении плацебо [76].

Использование другого препарата — сорафениба — ингибитора рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и VEGF — в комбинации с гемцитабином также не позволило увеличить продолжительность жизни больных [77].

Ингибиторы EGFR

Гиперэкспрессия EGFR в комбинации, по крайней мере, с экспрессией одного из лигандов ассоциирована

с агрессивным течением опухолевого процесса и является неблагоприятным фактором прогноза для жизни. При РПЖ активно изучаются ингибиторы этого рецептора.

Цетуксимаб — моноклональное антитело, блокирующее EGFR.

В клинических испытаниях II фазы у больных прогрессирующим РПЖ была проведена оценка комбинации гемцитабина с цетуксимабом (моноклонального антитела против EGFR). К сожалению, в исследовании SWOG S0205 было показано, что использование цетуксимаба с гемцитабином при локально прогрессирующем РПЖ не улучшает результатов лечения [78]. По данным исследований, медиана продолжительности жизни составляет 6 мес в группе больных, получавших только гемцитабин, и 6,5 мес в группе больных, получавших гемцитабин + цетуксимаб ($p = 0,14$); продолжительность жизни без прогрессирования составила 3 и 3,5 мес ($p = 0,058$); общая эффективность лечения в группах не различалась (7% в каждой группе) [78]. В других исследованиях комбинация цетуксимаб + гемцитабин + оксалиплатин давала высокую эффективность — 38% с 6-месячной выживаемостью 54% [79]. Сходные результаты были получены в исследовании II фазы GERCOR [71].

Добавление gefitinib (малой синтетической молекулы — ингибитора EGFR) к гемцитабину увеличивала общую продолжительность жизни, выживаемость без прогрессирования и годовую выживаемость больных по сравнению с применением гемцитабина самостоятельно (медиана продолжительности жизни 6,24 мес по сравнению с 5,91 мес; $p = 0,038$; время до прогрессирования 3,75 и 3,55 мес; $p = 0,004$; годовая выживаемость 23 и 17%; $p = 0,03$) [80]. Результаты исследования II фазы подтвердили, что добавление gefitinib к гемцитабину также увеличивает медиану продолжительности жизни и годовую выживаемость [81].

Понимание механизмов, задействованных в процессах прогрессирования РПЖ, — один из возможных путей совершенствования методов прогноза и лечения при данном заболевании.

Таблица

Клинические исследования препаратов направленного действия при РПЖ

Режим	Ссылка	Медиана продолжительности жизни, мес	Годичная выживаемость, %	Достоверность
Гемцитабин + бевацизумаб	[76]	5,7	НД	СН
Гемцитабин + плацебо		6		
Гемцитабин + сорафениб	[77]	4	23 (6-месячная)	СН
Гемцитабин + gefitinib	[80]	6,24	23	СЗ
Гемцитабин		5,91	17	
Гемцитабин + цетуксимаб	[78]	6,5	НД	СН
Гемцитабин		6	НД	

НД — нет данных; СЗ — статистически значимо; СН — статистически незначимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Statistics, 2003 / Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M. // *CA Cancer. J. Clin.* — 2003. — Vol. 53. — P. 5—26.
2. Pancreatic cancer / Yeo T. P., Hruban R. H., Leach S. D., Wilentz R. E., Sohn T. A., Kern S. E. // *Curr. Probl. Cancer.* — 2002. — Vol. 26. — P. 176—275.
3. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival / Kleeff J., Michalski C., Friess H., Buchler M. W. // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 111—118.
4. Marsh R. W., George T. Rationale and appropriate use of chemotherapy and radiotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2006. — Vol. 8. — P. 111—120.
5. Jimeno A., Hidalgo M. Molecular biomarkers: their increasing role in the diagnosis, characterization, and therapy guidance in pancreatic cancer // *Mol. Cancer Ther.* — 2006. — Vol. 5. — P. 787—796.
6. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach / Canto M. I., Goggins M., Yeo C. J., Griffin C., Axilbund J. E., Brune K. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 606—621.
7. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray / Maitra A., Adsay N. V., Argani P., Iacobuzio-Donahue C., De Marzo A., Cameron J. L. // *Mod. Pathol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 902—912.
8. Immunohistochemical study of genetic alterations in intraductal and invasive ductal tumors of the pancreas / Islam H. K., Fujioka Y., Tomidokoro T., Sugiura H., Takahashi T., Kondo S. // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48. — P. 879—883.
9. Hruban R. H., Wilentz R. E., Kern S. E. Genetic progression in the pancreatic ducts // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156. — P. 1821—1825.
10. Kinzler K. W., Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes: gatekeepers and caretakers // *Nature.* — 1997. — Vol. 386. — P. 761—763.
11. The K-ras mutation pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma usually is identical to that in associated normal, hyperplastic and metaplastic ductal epithelium / Lüttges J., Schlehe B., Menke M. A., Vogel I., Henne-Bruns D., Klöppel G. // *Cancer.* — 1999. — Vol. 85. — P. 1703—1710.
12. Analysis of K-ras gene mutation in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease / Tada M., Ohashi M., Stiratori Y., Okudaira T., Komatsu Y., Kawabe T. // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 227—231.
13. Overexpression of p21WAF/CIP1 is an early event in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia / Biankin A. V., Kench J. G., Morey A. L., Lee C. S., Biankin S. A., Head D. R., Hugh T. B., Henshall S. M., Sutherland R. L. // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 8830—8837.
14. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression / Wilentz R. E., Geradts J., Maynard R., Offerhaus G. J., Kang M., Goggins M., Yeo C. J., Kern S. E., Hruban R. H. // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 4740—4744.
15. Moskaluk C. A., Hruban R. H., Kern S. E. p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 2140—2143.
16. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas / Di Giuseppe J. A., Hruban R. H., Goodman S. N., Polak M., van den Berg F. M., Allison D. C., Cameron J. L., Offerhaus G. J. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1994. — Vol. 101. — P. 684—688.
17. Smad4/DPC4 mediated tumor suppression through suppression of angiogenesis / Schwarte-Waldhoff I., Volpert O. V., Bouck N. P., Sipsos B., Hahn S. A., Klein-Scory S., Lüttges J., Klöppel G., Graeven U., Eilert-Micus C., Hintelmann A., Schmiegel W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 9624—9629.
18. Molecular analysis of microdissected tumors and preneoplastic intraductal lesions in pancreatic carcinoma / Heinmoller E., Dietmaier W., Zirngibl H., Heinmoller P., Scaringe W., Jauch K.-W., Hofstädter F., Rüschoff J. // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 157. — P. 83—92.
19. Allelic loss is often the first hit in the biallelic inactivation of the p53 and DPC4 genes during pancreatic carcinogenesis / Lüttges J., Galehdari H., Brocker V., Schwarte-Waldhoff I., Henne-Bruns D., Klöppel G., Schmiegel W., Hahn S. A. // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 158. — P. 1677—1683.
20. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma / Tascilar M., Skinner H. G., Rosty C., Sohn T., Wilentz R. E., Offerhaus G. J., Adsay V., Abrams R. A., Cameron J. L., Kern S. E., Yeo C. J., Hruban R. H., Goggins M. // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 7. — P. 4115—4121.
21. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia / Van Heek N. T., Meeker A. K., Kern S. E., Yeo C. J., Lillemo K. D., Cameron J. L., Offerhaus G. J., Hicks J. L., Wilentz R. E., Goggins M. G., De Marzo A. M., Hruban R. H., Maitra A. // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161. — P. 1541—1547.
22. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 α expression in human pancreatic carcinoma / Kitada T., Seki S., Sakaguchi H., Sawada T., Hirakawa K., Wakasa K. // *Histopathology.* — 2003. — Vol. 43. — P. 550—555.
23. Semenza G. L. Targeting HIF-1 for cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* — 2003. — N 3. — P. 721—732.
24. Expressions of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with clinicopathologic parameters and patient survival / Kuwahara K., Sasaki T., Kuwada Y., Murakami M., Yamasaki S., Chayama K. // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 26. — N 4. — P. 344—349.
25. VEGF-RII influences the prognosis of pancreatic cancer / Buchler P., Reber H. A., Buchler M. W., Friess H., Hines O. J. // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — N 6. — P. 738—749.
26. Xiong H. Q., Abbruzzese J. L. Epidermal growth factor receptor targeted therapy for pancreatic cancer // *Semin. Oncol.* — 2002. — Vol. 29. — N 5. — P. 31—37.
27. Comparison of epigenetic and genetic alterations in mucinous cystic neoplasm and serous microcystic adenoma of pancreas / Kim S. G., Wu T. T., Lee J. H., Yun Y. K., Issa J. P., Hamilton S. R., Rashid A. // *Mod. Pathol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 1086—1094.
28. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations / Abraham S. C., Klimstra D. S., Wilentz R. E., Yeo C. J., Conlon K., Brennan M., Cameron J. L., Wu T. T., Hruban R. H. // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 160. — P. 1361—1369.
29. Feldmann G., Maitra A. Molecular Genetics of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas and Recent Implications for Translational Efforts // *J. Mol. Diagn.* — 2008. — Vol. 10. — N 2. — P. 111—122.
30. López-Casas P. P., López-Fernández L. A. Gene-expression profiling in pancreatic cancer // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* — 2010. — Vol. 10. — N 5. — P. 591—601.
31. Recent advances on the molecular mechanisms involved in pancreatic cancer progression and therapies / Mimeault M., Brand R. E., Sasson A. A., Batra S. K. // *Pancreas.* — 2005. — Vol. 31. — P. 301—316.
32. Maitra A., Kern S. E., Hruban R. H. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 20. — P. 211—226.
33. p53 expression, DNA ploidy and S-phase cell fraction in operable locally advanced non-small-cell lung cancer / Costa A., Silvestrini R., Mochen C., Lequagle C., Borrachi P., Faranda A., Vessecchia G., Ravasi G. // *Br. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 73. — P. 914—919.
34. Clinical significance of expression of p21 and p53 proteins and proliferating cell nuclear antigen in pancreatic cancer / Dang C. X., Han Y., Qin Z. Y., Wang Y. J. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2002. — Vol. 1. — N 2. — P. 302—305.
35. Expression of p57kip2, Rb protein and PCNA and their relationships with clinicopathology in human pancreatic cancer / Yue H., Na Y. L., Feng X. L., Ma S. R., Song F. L., Yang B. // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — N 2. — P. 377—380.
36. Low nuclear proliferative activity is associated with nonmetastatic islet cell tumors / Jorda M., Ghorab Z., Fernandez G., Nassiri M., Hanly A., Nadji M. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2003. — Vol. 127. — N 2. — P. 196—199.
37. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signaling mechanisms and therapeutic opportunities // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37. — N 4. — P. 3—8.
38. Talar-Wojnarowska R., Malecka-Panas E. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma: potential clinical implications // *Med. Sci. Monit.* — 2006. — N 2. — P. 186—193.
39. Fjallskog M. L., Lejonklou M. H., Oberg K. E., Eriksson B. K., Janson E. T. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — N 4. — P. 1469—1473.
40. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in pa-

tients with pancreatic ductal adenocarcinoma / Ueda S., Ogata S., Tsuda H., Kawarabayashi N., Kimura M., Sugiura Y., Tamai S., Matsubara O., Hatusue K., Mochizuki H. // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29. — N 1. — P. 1—8.

41. Zhang L., Yuan S. Z. Expression of c-erbB-2 oncogene protein, epidermal growth factor receptor, and TGF-beta1 in human pancreatic ductal adenocarcinoma // *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.* — 2002. — Vol. 1. — N 4. — P. 620—623.

42. Amplification and overexpression of HER-2/neu in invasive ductal carcinomas of the pancreas and pancreatic intraepithelial neoplasms and the relationship to the expression of p21(WAF1/CIP1) / Hermanova M., Lukas Z., Nenutil R., Brazdil J., Kroupova I., Kren L., Pazourkova M., Ruzicka M., Dite P. // *Neoplasma*. — 2004. — Vol. 51. — N 2. — P. 77—83.

43. HER-2/neu and CD117 (C-kit) overexpression in hepatocellular and pancreatic carcinoma / Potti A., Ganti A. K., Tendulkar K., Chitajallu S., Sholes K., Koch M., Kargas S. // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23. — N 3B. — P. 2671—2674.

44. Role of immunohistochemical identification of Her-2/neu and detection of variability in overexpression in pancreatic carcinoma / Koka V., Potti A., Koch M., Fraiman G., Mehdi S., Levitt R. // *Anticancer Res.* — 2002. — Vol. 22. — N 3. — P. 1593—1597.

45. Overexpression of the HER-2/neu oncogene in pancreatic adenocarcinoma / Safran H., Steinhoff M., Mangray S., Rathore R., King T. C., Chai L., Berzein K., Moore T., Iannitti D., Reiss P., Pasquariello T., Akerman P., Quirk D., Mass R., Goldstein L., Tantravahi U. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 24. — N 5. — P. 496—499.

46. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes / Almoguera C., Shibata D., Forrester K., Martin J., Arnheim N., Perucho M. // *Cell*. — 1988. — Vol. 53. — P. 549—554.

47. Lane D. P. p53 and human cancers // *Br. Med. Bull.* — 1994. — Vol. 50. — P. 582—599.

48. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 overexpression in pancreatic tumours / Uemura K., Hiyaama E., Murakami Y., Kanehiro T., Ohge H., Sueda T., Yokoyama T. // *Oncol. Rep.* — 2003. — Vol. 10. — N 2. — P. 277—283.

49. Bcl-2 expression in pancreas development and pancreatic cancer progression / Campani D., Esposito I., Boggi U., Cecchetti D., Menicagli M., De Negri F., Colizzi L., Del Chiaro M., Mosca F., Fornaciari G., Bevilacqua G. // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 194. — N 4. — P. 444—450.

50. p53 accumulation confers prognostic information in resectable adenocarcinomas with ductal but not with intestinal differentiation in the pancreatic head / Bergan A., Gladhaug I. P., Schjolberg A., Bergan A. B., Clausen O. P. // *Int. J. Oncol.* — 2000. — Vol. 17. — N 5. — P. 921—926.

51. Reed J. C. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death // *J. Cell Biol.* — 1994. — Vol. 124. — N 1—2. — P. 1—6.

52. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Semin Oncol.* — 2002. — N 6. — P. 15—18.

53. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma / Seo Y., Baba H., Fukuda T., Takashima M., Sugimachi K. // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88. — P. 2239—2245.

54. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in pancreatic cancer / Karademir S., Sokmen S., Terzi C., Sagol O., Ozer E., Astarcioglu H., Coker A., Astarcioglu I. // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* — 2000. — Vol. 7. — N 5. — P. 489—495.

55. High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas / Niedergethmann M., Hildenbrand R., Wostbrock B., Hartel M., Sturm J. W., Richter A., Post S. // *Pancreas*. — 2002. — Vol. 25. — N 2. — P. 122—129.

56. Angiogenesis and cathepsin expression are prognostic factors in pancreatic adenocarcinoma after curative resection / Niedergethmann M., Hildenbrand R., Wolf G., Verbeke C. S., Richter A., Post S. // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 28. — N 1. — P. 31—39.

57. Angiogenesis as a prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinoma / Stipa F., Lucandri G., Limiti M. R., Bartolucci P., Cavallini M., Di Carlo V., D'Amato A., Ribotta G., Stipa S. // *Anticancer Res.* — 2002. — Vol. 22. — N 1A. — P. 445—449.

58. Angiogenesis in pancreatic carcinoma: thymidine phosphorylase expression in stromal cells and intratumoral microvessel density as independent predictors of overall and relapse-free survival / Fujioka S., Yoshida K., Yanagisawa S., Kawakami M., Aoki T., Yamazaki Y. // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92. — N 7. — P. 1788—1797.

59. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in digestive endocrine tumors: correlation with microvessel density and clinicopathologic features / La Rosa S., Uccella S., Finzi G., Albarello L., Sessa F., Capella C. // *Hum. Pathol.* — 2003. — Vol. 34. — N 1. — P. 18—27.

60. Prognostic value of VEGF in human pancreatic ductal adenocarcinoma / Lim Y. J., Lee J. K., Park C. K., Song S. Y., Jang W. Y., Ha H. Y., Park D. I., Lee K. T., Paik S. W., Yoo B. C., Rhee J. C. // *Korean J. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 19. — N 1. — P. 10—14.

61. The association of K-ras gene mutation and vascular endothelial growth factor gene expression in pancreatic carcinoma / Ikeda N., Nakajima Y., Sho M., Adachi M., Huang C. L., Iki K., Kanehiro H., Hisanaga M., Nakano H., Miyake M. // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92. — N 3. — P. 488—499.

62. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma / Seo Y., Baba H., Fukuda T., Takashima M., Sugimachi K. // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88. — P. 2239—2245.

63. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy / Demaria S., Pikarsky E., Karin M., Coussens L. M., Chen Y. C., El-Omar E. M., Trinchieri G., Dubinett S. M., Mao J. T., Szabo E., Krieg A., Weiner G. J., Fox B. A., Coukos G., Wang E., Abraham R. T., Carbone M., Lotze M. T. // *J. Immunother.* — 2010. — Vol. 33. — N 4. — P. 335—351.

64. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas / Okami J., Yamamoto H., Fujiwara Y., Tsujie M., Kondo M., Noura S., Oshima S., Nagano H., Dono K., Umeshita K., Ishikawa O., Sakon M., Matsuura N., Nakamori S., Monden M. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — N 5. — P. 2018—2024.

65. Wang H. X., Chen Q. K. Expression and significance of cyclooxygenase-2 in human pancreatic carcinomas // *Ai. Zheng.* — 2003. — Vol. 22. — N 6. — P. 649—652.

66. Ohike N., Morohoshi T. Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase (COX)-2 expression in pancreatic endocrine tumors: association with tumor progression and proliferation // *Pathol. Int.* — 2001. — Vol. 51. — N 10. — P. 770—777.

67. Predictive biomarkers for personalised anti-cancer drug use: discovery to clinical implementation / Alymani N. A., Smith M. D., Williams D. J., Petty R. D. // *Eur. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 46. — N 5. — P. 869—879.

68. Abbruzzese J. L. New applications of gemcitabine and future directions in the management of pancreatic cancer // *Cancer*. — 2002. — Vol. 95. — P. 941—945.

69. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial / Burris H. A., Moore M. J., Andersen J., Green M. R., Rothenberg M. L., Modiano M. R., Cripps M. C., Portenoy R. K., Storniolo A. M., Tarassoff P., Nelson R., Dorr F. A., Stephens C. D., Von Hoff D. D. // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2403—2413.

70. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate / Rocha Lima C. M., Green M. R., Rotche R., Miller W. H. Jr., Jeffrey G. M., Cisar L. A., Morganti A., Orlando N., Gruia G., Miller L. L. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3776—3783.

71. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial / Louvet C., Labianca R., Hammel P., Lledo G., Zampino M. G., André T., Zaniboni A., Ducreux M., Aitini E., Taieb J., Faroux R., Lepere C., de Gramont A. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 3509—3516.

72. Pancreatic cancer: Progress in cancer therapy / Pierantoni C., Paggiacci A., Scartozzi M., Berardi R., Bianconi M., Cascinu S. // *Critical Rev. Oncol. Hematol.* — 2008. — Vol. 67. — P. 27—38.

73. Danovi S. A., Wong H. H., Lemoine N. R. Targeted therapies for pancreatic cancer // *Br. Med. Bull.* — 2008. — Vol. 87. — P. 97—130.

74. Chua Y. J., Zalberg J. R. Pancreatic cancer—is the wall crumbling? // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1224—1230.

75. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer / Kindler H. L., Friberg G., Singh D. A., Locker G., Nattam S., Kozloff M. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — N 31. — P. 8033—8040.

76. A double blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo

(P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. / Kindler H. L., Niedzwiecki D., Hollis D., Oraefo E., Schrag D., Hurwitz H., McLeod H. L., Mulcahy M. F., Schilsky R. L., Goldberg R. M., Cancer and Leukemia Group B // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — N 18. — P. 4508.

77. Sorafenib (S) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. / Wallace J. A., Locker G., Nattam S., Kasza K., Wade-Oliver K., Stadler W. M., Vokes E. E., Kindler H. L. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — N 18. — P. 4608.

78. Phase III study of gemcitabine (G) plus cetuximab versus gemcitabine alone in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (P): SWOGs0205 study / Philip P. A., Benedetti J., Fenoglio-Preiser C., Zalupski M., Lenz H., O'Reilly E., Wong R., Atkins J., Abruzzese J., Blanke C. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — N 18. — P. 4509.

79. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study / Kull-

mann F., Hollerbach S., Dollinger M. M., Harder J., Fuchs M., Messmann H., Trojan J., Gäbele E., Hinke A., Hollerbach C., Endlicher E. // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 100. — N 7. — P. 1032—1036.

80. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group / Moore M. J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J. R., Gallinger S., Au H. J., Murawa P., Walde D., Wolff R. A., Campos D., Lim R., Ding K., Clark G., Voskoglou-Nomikos T., Ptasynski M., Paruleka W. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1960—1966.

81. Gemcitabine (G) combined with Gefitinib in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer. A phase II trial / Fountzilas G., Murray S., Xiros N., Karayannopoulou G., Dafni U., Linardou H., Kalo-gera-Fountzila A., Bobos M., Koumariou A., Kosmidis P. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — N 18. — P. 15 016.

Поступила 20.01.2011

Evgenia Vladislavovna Stepanova¹, Igor Alexandrovich Fineshtein²

MOLECULAR BIOLOGICAL MARKERS OF PANCREATIC CANCER. SIGNIFICANCE IN CLINICAL PRACTICE

¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Tumor Experimental Diagnosis and Biotherapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, Leading Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Stepanova Evgenia Vladislavovna, Tumor Experimental Diagnosis and Biotherapy Laboratory, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: e_stepanova@nm.ru

This overview discusses advances in study of molecular biological markers for the diagnosis, prognosis and choice of chemotherapy regimens in patients with pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, molecular biological markers, prognosis of disease course.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сергей Васильевич Дидук¹, Ксения Валерьевна Смирнова²,
Владимир Эдуардович Гурцевич³

ВИРУС ЭПШТЕЙНА—БАРР: РЕГУЛЯЦИЯ СИГНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОНКОГЕНА LMP-1 МУТАНТНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЕГО ЛИТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ (LYLMP-1)

¹ К. б. н., научный сотрудник, лаборатория вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. б. н., научный сотрудник, лаборатория вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., заведующий, лаборатория вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Дидук Сергей Васильевич; e-mail: diduksv@rambler.ru

Белок LMP-1 является онкогеном вируса Эпштейна—Барр, экспрессия которого приводит к опухолевой трансформации клетки. Литическая форма LMP-1 (lyLMP-1) представляет собой укороченную форму того же белка, не обладающую трансформирующими свойствами и способностью подавлять онкогенную активность LMP-1. В данной работе показано влияние ряда часто выявляемых мутаций в lyLMP-1 на ингибирование ключевых сигнальных путей клетки. Эти наблюдения экспериментально подтверждают участие отдельных мутаций lyLMP-1 в регуляции активности вирусного онкогена LMP-1.

Ключевые слова: вирус Эпштейна—Барр, белок LMP-1 ВЭБ, lyLMP-1, сигнальные пути.

Расшифровка молекулярных механизмов опухолевой трансформации клетки под воздействием онкогенных вирусов человека представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современных исследований в онкологии. Вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) в этом плане вызывает особый интерес, поскольку является убиквитарным герпесвирусом человека, который ассоциирован с широким спектром доброкачественных и злокачественных новообразований разного происхождения [1]. К их числу относятся лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, недифференцированный рак носоглотки и целый спектр опухолей лимфоидного происхождения, возникающих у больных на фоне иммунодефицитного состояния [2]. Из доброкачественных опухолей можно назвать инфекционный мононуклеоз и волосатоклеточную лейкоплакию полости рта [3].

Среди белков латентного цикла инфекции ВЭБ особое внимание привлекает интегральный мембранный белок — латентный мембранный белок (LMP-1), коди-

руемый одноименным геном, который обладает важным трансформирующим потенциалом [4; 5]. Плейотропное действие этого вирусного онкогена на различные биологические процессы в клетке обусловлено его структурно-функциональными особенностями. Длинный С-концевой цитоплазматический домен LMP-1 играет ключевую роль в индукции множества клеточных сигнальных каскадов [6]. В этом домене локализуется две трансактивирующих области (С-концевая трансактивирующая область LMP-1 1-го типа — STAR-1 и С-концевая трансактивирующая область LMP-1 2-го типа — STAR-2), принимающих непосредственное участие в активации транскрипционного фактора NF- κ B, c-Jun N-концевой киназы (JNK), STAT 1/3, p38 MAPK [6—8].

Ген *LMP-1* характеризуется высокой степенью полиморфизма, с чем связано существование его многочисленных вариантов, выделяемых из опухолевой ткани больных с заболеваниями, ассоциированными с ВЭБ, в различных географических регионах. Экспериментально доказано влияние отдельных мутаций в *LMP-1* на снижение его иммуногенного и цитотоксического воздействия на клетку [9]. Кроме того, выявлено, что некоторые

точечные замены, локализованные в разных доменах LMP-1, влияют на способность этого белка активировать ключевые сигнальные молекулы клетки [10—11]. Несмотря на активное изучение *LMP-1*, механизм влияния его отдельных мутаций на регуляцию онкогенной активности этого белка по-прежнему остается до конца не изученным.

Отдельные точечные мутации влияют и на экспрессию укороченной неонкогенной, так называемой литической формы белка — *lyLMP-1*. Белок *lyLMP-1* экспрессируется с промотора ED-L1A вирусного генома, имеет молекулярную массу 45 кДа и определяется у больных с различными заболеваниями, ассоциированными с ВЭБ [12; 13]. Изучение возможного влияния мутаций на функциональные свойства этой формы вирусного онкогена представляет особый интерес. Известно, в частности, что белок *lyLMP-1* при коэкспрессии с *LMP-1* влияет на трансформирующие свойства последнего, подавляя активацию ряда ключевых сигнальных путей клетки, а также увеличивая время его деградации [14; 15].

В настоящей работе, используя метод котрансфекции, мы впервые показали влияние 3 точечных мутаций, выявленных в областях STAR *lyLMP-1*, на его способность понижать активность транскрипционных факторов NF-κB и AP-1, индуцированных высоко- и низкотрансформирующими вариантами онкогена *LMP-1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Плазмиды. Векторные конструкции pSG5-LMP-1-B95-8 и pSG5-LMP-1-Cao были любезно предоставлены проф. Ф. Грассером (Хомбург, Германия). Вариант гена *LMP-1*, имеющий тройную замену (S212G/S350A/S366T, Triple) в составе вектора pSG5, получен от проф. С. Фукса (Пенсильвания, США). Варианты гена *lyLMP-1* и *lyLMP-1-Triple* получены на основе полноразмерных вариантов гена *LMP-1-B95-8* и *LMP-1-Triple* с использованием искусственного мутагенеза. Для анализа активации транскрипционного фактора NF-κB применяли репортерную плазмиду pκB-ConA-Luc, любезно предоставленную проф. Ф. Грассером (Хомбург, Германия). Для анализа активации JNK сигнального пути использовали *jun2-люциферазную* репортерную плазмиду (pAP1-Luc), любезно предоставленную проф. М. Роу (Кардиф, Англия).

Культуры клеток и трансфекция. Линию эмбриональных клеток почки человека НЕК293 культивировали на среде DMEM с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (GIBCO), 2 mM L-глутамин, 100 ед/мл гентамицин при температуре 37 °C и 5% CO₂. Клетки НЕК293 трансфицировали генетическими конструкциями с использованием LipofectAMINE Plus («Invitrogen», США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Анализ с использованием иммуноблоттинга проводили в соответствии с методикой, описанной нами ранее, используя моноклональные антитела S12 к белку *LMP-1*, полученные от проф. Ф. Грассера (Хомбург, Германия) [10].

Люциферазный анализ. Активность транскрипционных факторов NF-κB и AP-1 количественно определяли по экспрессии люциферазы из репортерных плазмид

pκB-ConA-Luc и pAP1-Luc. Анализ проводили с использованием набора реактивов «Luciferase Assay System» («Promega», США) в соответствии с рекомендациями производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации 3 аминокислот в С-концевом домене *lyLMP-1* не влияют на активацию транскрипционных факторов NF-κB и AP-1

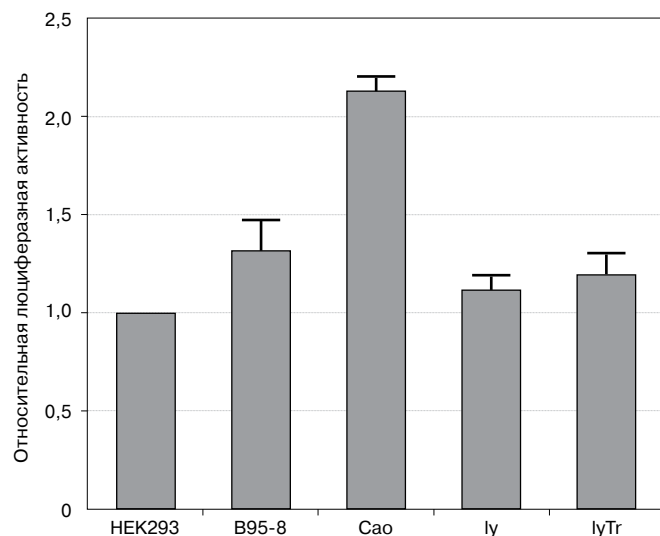
В полноразмерной форме *LMP-1* часто выявляют значимые точечные мутации, влияющие на функциональную активность этого вирусного онкогена. Аналогичные мутации встречаются и в его укороченной форме — белке *lyLMP-1*. Однако роль таких мутаций в функциональной активности *lyLMP-1* остается неизвестной. Поскольку *lyLMP-1* участвует в негативной регуляции ряда сигнальных путей, активируемых полноразмерной формой *LMP-1*, изучение мутаций этого белка имеет принципиальное значение. В данной работе мы исследовали *lyLMP-1*, несущий часто встречающиеся аминокислотные замены серина на глицин в положении 212 (S212G), серина на аланин в положении 350 (S350A) и серина на треонин в положении 366 (S366T).

В целях анализа индукции NF-κB и AP-1 мы трансфицировали клеточную линию НЕК293 мутантным вариантом *lyLMP-1* и соответствующим контрольным вариантом этого гена, не содержащим изучаемых мутаций. В ходе исследования активации транскрипционного фактора NF-κB выявлено, что *lyLMP-1-Triple*, несущий 3 мутации в доменах STAR, а также контрольный вариант *lyLMP-1* не оказывают достоверного влияния на исходный уровень NF-κB. При этом статистически значимых различий по активации NF-κB между этими клетками и клетками, несущими пустой вектор, не обнаружено. В то же время полноразмерные варианты *LMP-1* вызывали значительную активацию этого транскрипционного фактора — прототипный низкоонкогенный *LMP-1-B95-8* — в 1,4 раза, а высокоонкогенный — *LMP-1-Cao* — более чем в 2 раза (рис. 1, А). При измерении уровня активации *jun-2-люциферазного* репортера также не выявлено достоверных различий между *lyLMP-1-Triple*, его контрольным вариантом и клетками, несущими пустой вектор (рис. 1, Б). При определении люциферазной активности наличие экспрессии исследуемых белков в анализируемых клеточных линиях подтверждали с помощью иммуноблоттинга с использованием антител S12, специфичных к области повторов белка (данные не представлены).

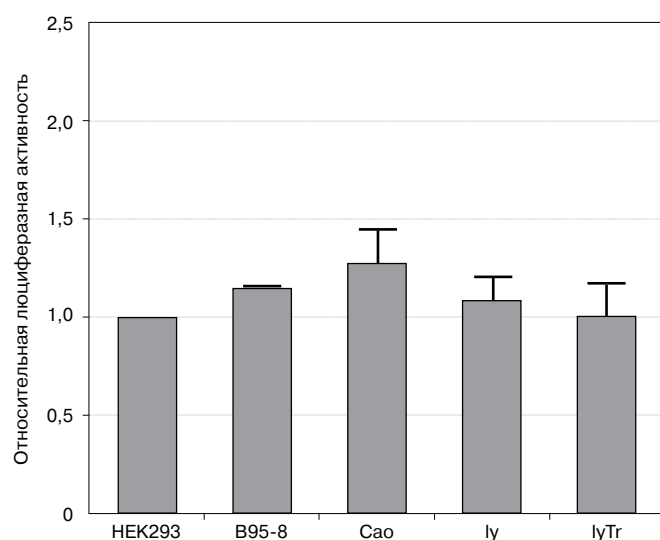
Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые нами мутации в доменах STAR *lyLMP-1* не оказывают существенного влияния на исходный уровень активации транскрипционных факторов AP1 и NF-κB.

Мутантный вариант *lyLMP-1-Triple* снижает уровень транскрипционного фактора NF-κB, активированного онкогеном *LMP-1*

Согласно молекулярно-эпидемиологическим исследованиям, *lyLMP-1* обнаруживается в 60% природных штаммов ВЭБ. Экспрессия этой формы белка влияет на функциональную активность полноразмерного вирусного онкогена *LMP-1*, регулируя активность ряда



А



Б

Рисунок 1. Активация сигнальных путей NF-κB и AP-1 при экспрессии различных вариантов белка LMP-1 ВЭБ в линии эмбриональных клеток почки человека HEK293.

А. NF-κB. **Б.** AP-1.

сигнальных путей. В то же время влияние часто встречающихся мутаций в lyLMP-1 на его свойства остается неизвестным. Для того чтобы выяснить, связаны ли мутации lyLMP-1 с функциональной активностью LMP-1, мы провели котрансфекцию клеток HEK293 высоко- и низкотрансформирующими (прототипным LMP-1-B95-8, мутантным LMP-1-Triple и высокоонкогенным LMP-1-Cao), а также укороченными (контрольным lyLMP-1 и мутантным lyLMP-1-Triple) вариантами исследуемых белков. Для анализа активации транскрипционного фактора NF-κB использовали люциферазный репортер pCon-A-Luc, который содержит ген люциферазы, под контролем кональбуминового промотора и 3 интегрированных элемента κB области энхансера гена κ-цепи иммуноглобулинов [16].

Котрансфекция lyLMP-1 с различными вариантами полноразмерного онкогена LMP-1 (B95-8, Triple и Cao) во всех случаях вызвала ингибирование NF-κB в среднем на 18,4% ($p \leq 0,05$) (рис. 2, А). Активность NF-κB при экспрессии полноразмерных LMP-1-Triple и высокоонкогенного LMP-1-Cao в равной степени ингибировалась контрольным и мутантным вариантами (lyLMP-1 и lyLMP-1-Triple соответственно). Максимальное ингибирование NF-κB выявлено в случае коэкспрессии в клетках HEK293 lyLMP-1-Triple и LMP-1-B95-8 (23,2%; $p \leq 0,001$). Полученные результаты позволяют предположить, что наблюдаемый феномен связан с наличием незначительного уровня эндогенного синтеза lyLMP-1 при экспрессии гена *LMP-1-B95-8*, который, в отличие от высокоонкогенного варианта LMP-1-Cao, содержит в своем составе стартовый кодон для синтеза lyLMP-1.

Мутантный вариант lyLMP-1-Triple снижает уровень транскрипционного фактора AP-1, активированного онкогеном LMP-1

Ключевым ферментом jun/AP-1 сигнального каскада является c-jun N-концевая киназа (JNK/AP-1), экспрессия которой инициируется множеством различных факторов, таких, как тепловой шок, ионизирующее излучение, факторы роста и т. д. Показано, что накопление белка LMP-1 в клетке приводит к индукции транскрипционного фактора AP-1, который напрямую влияет на ее пролиферацию и immortalization [17]. Используя jun2-люциферазный репортерный вектор, мы анализировали влияние мутантной формы lyLMP-1 на активацию AP-1 высоко- и низкотрансформирующими вариантами онкогена LMP-1.

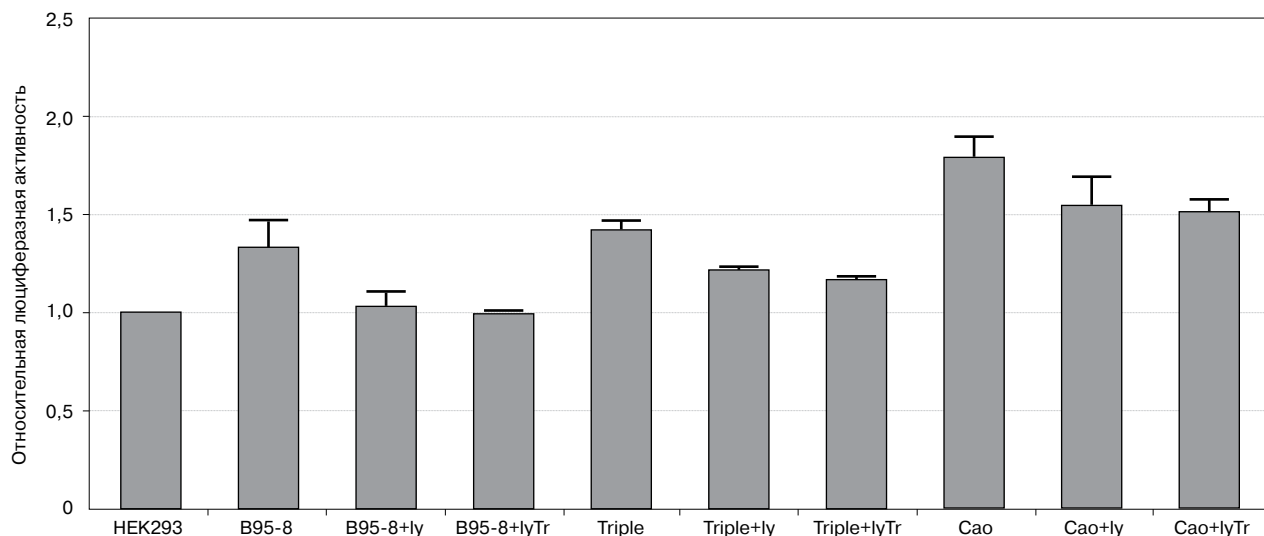
Аналогично представленным выше результатам экспрессия мутантного lyLMP-1-Triple вызвала большее ингибирование AP-1 по сравнению с контрольным вариантом lyLMP-1 в среднем на 14,6% ($p \leq 0,05$) (рис. 2, Б). Необходимо отметить, что, в отличие от NF-κB, исследуемые варианты LMP-1 (B95—8, Triple и Cao) в меньшей степени активировали транскрипционный фактор AP-1. На основании полученных данных можно предположить, что ингибирующее влияние контрольного и мутантного вариантов lyLMP-1 на активность AP-1 выражено в меньшей степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

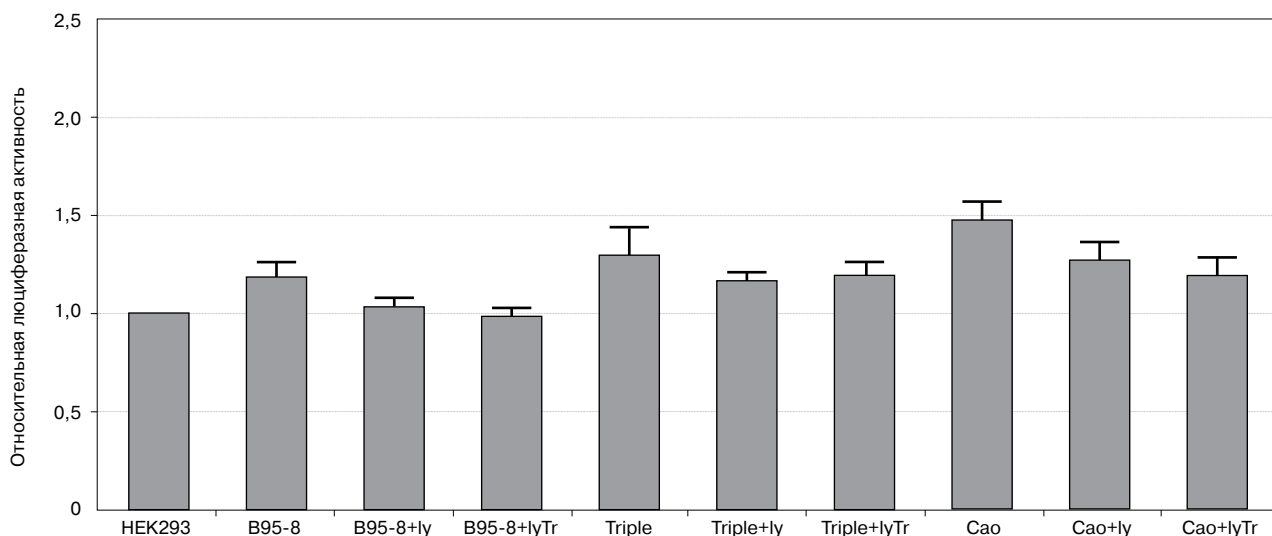
Способность lyLMP-1 выступать в качестве естественного ингибитора вирусного онкогена LMP-1 делает изучение этой укороченной формы белка весьма перспективным. Дальнейшее выяснение роли часто встречающихся мутаций в механизме такой регуляции, вероятно, поможет лучше понять природу ассоциированного с ВЭБ канцерогенеза, предоставляя оригинальное направление для разработки способов предотвращения его развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Young L. S., Rickinson A. B. Epstein—Barr virus: 40 years on // Nat. Rev. Cancer. — 2004. — Vol. 4, N 10. — P. 757—768.
2. Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa // Br. Med. J. — 1962. — N 2. — P. 1019—1023.
3. Henle G., Henle W., Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis // Proc. Nat. Acad. Sci.



А



Б

Рисунок 2. Активация сигнальных путей NF-κB и AP-1 при котрансфекции клеток HEK293 различными вариантами lyLMP-1 и LMP-1.

А. NF-κB. **Б.** AP-1.

USA. — 1968. — Vol. 59, N 1. — P. 94—101.

4. Kaye K., Izumi K., Kieff E. Epstein—Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 9150—9154.

5. Moorthy R. K., Thorley-Lawson D. A. All three domains of the Epstein—Barr virus-encoded latent membrane protein LMP-1 are required for transformation of rat-1 fibroblasts // J. Virol. — 1993. — Vol. 67. — P. 1638—1646.

6. Mainou B. A., Everly D. N., Raab-Traub N. Unique signaling properties of CTAR1 in LMP-1-mediated transformation // J. Virol. — 2007. — Vol. 81, N 18. — P. 9680—9692.

7. Activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by Epstein—Barr virus-encoded latent membrane protein 1 coregulates interleukin-6 and interleukin-8 production / Eliopoulos A. G., Gallagher N. J., Blake S. M. S., Dawson C. V., Young L. S. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274, N 23. — P. 16 085—16 096.

8. Wu L., Nakano H., Wu Z. The C-terminal activating region 2 of the Epstein—Barr virus-encoded latent membrane protein 1 activates NF-κB through TRAF6 and TAK1 // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, N 4. — P. 2162—2169.

9. Lack of cytotoxic property in a variant of Epstein—Barr virus latent membrane protein-1 isolated from nasopharyngeal carcinoma / Nitta T., Chiba A., Yamamoto N., Yamaoka S. // Cell. Signal. — 2004. — Vol. 16. — P. 1071—1081.

10. Роль функционально значимых мутаций гена LMP-1 вируса Эпштейна—Барр в активации клеточных сигнальных путей / Дидук С. В., Смирнова К. В., Павлиш О. А., Гурцевич В. Э. // Биохимия. — 2008. — Т. 73, Вып. 10. — С. 1414—1421.

11. Edwards R., Seillier Moisewitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acids changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein—Barr virus strains // Virology. — 1999. — Vol. 261. — P. 79—95.

12. Hudson G. S., Farrell P. J., Barrell B. G. Two related but differentially expressed potential membrane proteins encoded by the EcoRI Dhet region of Epstein—Barr virus B95—8 // J. Virol. — 1985. — Vol. 53, N 2. — P. 528—535.

13. Qualitative analysis of the expression of Epstein—Barr virus lytic genes in nasopharyngeal carcinoma biopsies / Martel-Renoir D., Grunewald V., Touitou R., Schwaab G., Joab I. // J. Gener. Virol. — 1995. — Vol. 76. — P. 1401—1408.

14. Pandya J., Walling D. M. Epstein—Barr virus latent membrane-

protein 1 (LMP-1) half-life in epithelial cells is down-regulated by lytic LMP-1 // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 15. — P. 8404—8410.

15. Pandya J., Walling D. M. Oncogenic activity of Epstein—Barr virus latent membrane protein 1 (LMP-1) is down-regulated by lytic LMP-1 // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80, N 16. — P. 8038—8046.

16. Phosphatidylcholine hydrolysis activates NF- κ B and increase human immunodeficiency virus replication in human monocytes and T lym-

phocytes / Arensana-Seidedos F., Fernandez B., Domingez I., Jaque J., Thomas D., Dias-Meco M., Moscat J., Virelizier J. // *J. Virol.* — 1994. — Vol. 67. — P. 6596—6604.

17. Angel P., Karin M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991. — Vol. 1072. — P. 129—157.

Поступила 31.01.2011

*Sergey Vasilievich Diduk¹, Ksenia Valerievna Smirnova²,
Vladimir Eduardovich Gurtsevich³*

EPSTEIN—BARR VIRUS: REGULATION OF ONCOGENE LMP-1 SIGNALLING ACTIVITY BY MUTANT TYPES OF ITS LYTIC FORM (LYLMP-1)

¹ MD, PhD, DSc, Researcher, Viral Carcinogenesis Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Researcher, Viral Carcinogenesis Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, Professor, Head, Viral Carcinogenesis Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Diduk Sergey Vasilievich, Viral Carcinogenesis Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: diduksv@rambler.ru

Protein LMP-1 is an Epstein—Barr virus-encoded oncogene with expression leading to neoplastic cell transformation. LMP-1 lytic form (lyLMP-1) is a truncated form of the protein that lacks the LMP-1 transforming activity and ability to inhibit oncogenic activity. The paper demonstrates effects of common lyLMP-1 mutations on inhibition of key signaling pathways in the cell. These observations confirm experimentally that some lyLMP-1 mutations are involved in LMP-1 activity regulation.

Key words: Epstein—Barr virus, VEB-encoded protein LMP-1, lyLMP-1, signaling pathways.

Игорь Алексеевич Кудрявцев¹, Маргарита Владимировна Гудкова²,
Ольга Михайловна Павлова³, Валерий Евгеньевич Шевченко⁴

ОСОБЕННОСТИ РОСТМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ OSU03012 НА КЛЕТКИ A549 И H1299 АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория онкопротеомики НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. б. н., старший научный сотрудник, лаборатория онкопротеомики НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Научный сотрудник, лаборатория онкопротеомики НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. б. н., заведующий, лаборатория онкопротеомики НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
лаборатория онкопротеомики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Кудрявцев Игорь Алексеевич; e-mail: kudryavtzev.i@yandex.ru

Исследовано ростмодулирующее действие OSU03012 (производного противовоспалительного препарата целекоксиба) на клетки A549 и H1299 аденокарциномы легкого человека. По сравнению с известным ингибитором циклооксигеназы-1 и -2 индометацином OSU03012 проявлял более высокую активность в торможении роста обеих злокачественных линий, однако его эффект сопровождался значительным (до 5,5 раза по сравнению с контролем) повышением включения [³H]тимидина в ДНК. При этом, в отличие от индометацина, OSU03012 существенно (до 4,5 раза) усиливал экспрессию циклооксигеназы-2 в опухолевых клетках. В проведенных исследованиях выявлена выраженная способность OSU03012 ингибировать липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

Ключевые слова: метаболизм арахидоновой кислоты, ингибиторы COX-1 и COX-2, ростмодулирующее действие, опухолевые клетки человека.

OSU03012 (2-амино-N-{4-[5-(2-фенантренил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-фенил} ацетамид) является производным третьего поколения высокоэффективного противовоспалительного препарата целекоксиба [1; 2] — одного из селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) [3—5]. В настоящее время индуцибельная форма COX рассматривается как важная мишень для химиотерапии и химиопрофилактики рака человека [3; 6]. Убедительным основанием для этого являются многочисленные экспериментальные данные о взаимосвязи COX-2 с экспрессией онкогенов, метаболической активацией химических канцерогенов, эффектом промоторов, иммуносупрессией, неоангиогенезом [5—7], высокая антиканцерогенная и противоопухолевая активность селективных ингибиторов COX-2, в частности целекоксиба, в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [8—11], а также успешное применение их в комбинации с химиотерапевтическими препаратами и лучевым лечением [12—14].

В отличие от целекоксиба, OSU03012 не является ингибитором COX-2, однако проявляет выраженные противоопухолевые свойства, которые связывают с торможением фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы-1 (PDK1) [1; 15; 16]. Молекулярные механизмы действия этого аналога целекоксиба в настоящее время интенсивно изучаются, и уже выявлено его влияние на ряд важных сигнальных путей [2; 15—18]. В то же время значение каскада арахидоновой кислоты (АК) в реализации ростингибирующего эффекта OSU03012 остается неясным, особенно в свете того, что ключевую роль в контроле роста опухолевых клеток в зависимости от их типа могут играть не только изоформы COX, но и 12- или 5-липоксигеназы (LOX) [19—20]. В связи с этим представлялось важным исследовать особенности ростмодулирующего действия OSU03012 на разных опухолевых клетках с оценкой экспрессии COX-1 и COX-2 в них, а также протестировать аналог целекоксиба по влиянию на биосинтез основных циклооксигеназных и липоксигеназных метаболитов АК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы клетки линий A549 и H1299 аденокарциномы легкого человека (American Type Cul-

ture Collection, США), которые культивировали при 37 °С и увлажненной атмосфере с 5% CO₂ (инкубатор 5215-2, «ShellLab», США) на пластиковых флаконах (S = 25 см²; «Corning Costar», США) в среде RPMI-1640 (общий объем 5 мл) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («HyClone», США), пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл). Индометацин, OSU03012, а также моноклональные антитела к COX-1 и COX-2 получены от фирмы «Cayman» (США), [1-¹⁴С]АК (удельная активность 54 мКи/ммоль) и меченые стандарты — от «Amersham» (Великобритания). [Метил-³Н] тимидин (удельная активность 50 Ки/ммоль) изготовлен в Институте молекулярной генетики РАН (Москва). В данных исследованиях были использованы моноклональные антитела, ковалентно связанные с разными флуоресцеинами: FITC ($\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 492/514$; COX-1) и R-PE ($\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 488/575$; COX-2). Приготовление образцов и окрашивание клеток осуществляли в соответствии с рекомендациями производителя.

Выраженность экспрессии COX-1 и COX-2 определяли на проточном цитофлуориметре «BD FACS Canto II» («BD Biosciences», США) и многоцелевом планшетном ридере «Chameleon V» («Hidex», Финляндия), а также контролировали с помощью флуоресцентной микроскопии. Тестирование OSU03012 по влиянию на биосинтез основных эйкозаноидов из экзогенной [¹⁴С]АК проводили в бесклеточных гомогенатах ткани легкого мыши [19]. Синтезированные *ex vivo* метаболиты [¹⁴С]АК экстрагировали дважды 3 объемами этилацетата с последующим выпариванием растворителя в токе азота.

Синтезируемые эйкозаноиды определяли методом тонкослойной хроматографии с привлечением автордиографии и радиометрии [19]. Влияние индометацина и OSU03012 на пролиферацию опухолевых клеток оценивали через 72 и 96 ч после начала культивирования, рабочая концентрация обоих препаратов составила 10⁻⁵ М [1; 2; 19]. [³Н]тимидин вводили импульсно на 1 ч в концентрации 1 мКи/мл, затем излишки метки удаляли 3-кратным промыванием клеток средой. Измерение радиоактивности (имп/мин) в снятых опухолевых клетках проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Wallac 1219» («LKB», Швеция).

Статистическую значимость результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе ростомодулирующего действия OSU03012 и индометацина на разных линиях аденокарциномы легкого человека были выявлены принципиальные различия как по чувствительности клеток A549 и H1299 к действию препаратов, так и по влиянию последних на включение [³Н]тимидина в ДНК. На клетках A549 наблюдалось выраженное торможение роста культуры при введении обоих препаратов. Так, по сравнению с контрольными культурами A549 на 3-и сутки роста, в которых количество адгезивных клеток составляло $(4,21 \pm 0,56) \times 10^6$, при воздействии индометацина и OSU03012 оно снижалось до $(2,79 \pm 0,19) \times 10^6$ (-34%; $p < 0,05$) и $(2,18 \pm 0,35) \times 10^6$ (-48%; $p < 0,02$) соответственно. Сходный эффект ингибиторов COX-1/COX-2 и PDK1 в подавлении роста клеток A549 сопровождался

в первом случае торможением, а во втором — резкой стимуляцией включения [³Н]тимидина в ДНК. Средний уровень радиоактивности в контрольных культурах этой линии составил $12\,052 \pm 1859$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток, при введении индометацина — $11\,350 \pm 938$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток (-6% по сравнению с контролем; $p > 0,05$), в то время как при воздействии OSU03012 он достигал $65\,241 \pm 5414$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток (+441%; $p < 0,0001$; рис. 1).

В отличие от клеток A549, на другой линии аденокарциномы легкого ростомодулирующий эффект обоих препаратов был слабо выражен. Среднее количество адгезивных клеток в этих контрольных культурах на 3-и сутки роста составляло $(3,34 \pm 0,18) \times 10^6$, при воздействии индометацина — $(3,61 \pm 0,37) \times 10^6$ (+8%; $p > 0,05$), OSU03012 — $(2,72 \pm 0,32) \times 10^6$ (-19%; $p > 0,05$). При этом средняя радиоактивность в контроле равнялась $14\,713 \pm 1080$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток, в культурах с введением индометацина — $12\,330 \pm 1170$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток (-16%; $p > 0,05$), OSU03012 — $39\,064 \pm 7357$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток (+166%; $p < 0,05$; см. рис. 1). В то же время при использовании в 2 раза менее плотной культуры H1299 торможение роста опухолевых клеток индометацином и OSU03012 достигало 34 и 50% соответственно, но влияние препаратов на включение [³Н]тимидина в ДНК практически оставалось прежним. Так, в менее плотных культурах этой линии средняя радиоактивность была следующей: в контроле — $78\,819 \pm 1668$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток, при введении индометацина — $68\,310 \pm 7428$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток (-13%; $p > 0,05$) и OSU03012 — $184\,287 \pm 15\,036$ имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток (+134%; $p < 0,01$). Следует отметить, что при достижении культурами плотного монослоя на 4-е сутки роста столь выраженный стимулирующий эффект OSU03012 на

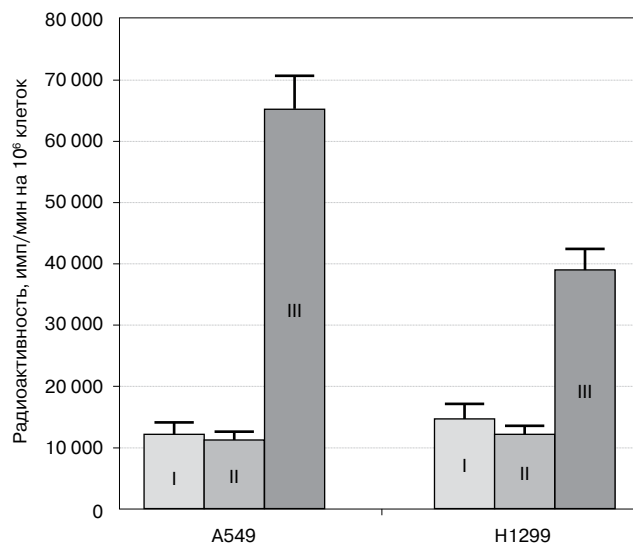


Рисунок 1. Влияние индометацина и OSU03012 на включение [³Н]тимидина опухолевыми клетками A549 и H1299. Данные радиометрии на жидкостном сцинтилляционном счетчике Wallac 1219. I — контроль; II — индометацин (10⁻⁵ М); III — OSU03012 (10⁻⁵ М).

включение [³H]тимидина в ДНК отсутствовал на обеих линиях опухолевых клеток, причем средняя радиоактивность во всех контрольных и опытных группах не превышала 1500—2000 имп/мин на 10⁶ адгезивных клеток.

Экспрессия СОХ-1 была хорошо выражена в обеих клеточных линиях. Средний уровень флуоресценции по FITC в 100 000 анализируемых клеток в контрольных культурах Н1299 составлял приблизительно 4000 усл. ед., в клетках А549 — более 5000 усл. ед. (рис. 2, А). Влияние индометацина на экспрессию СОХ-1 в обеих культурах было незначительным, в то время как OSU03012 усиливал ее в клетках А549 до 85%.

Другая ситуация наблюдалась с экспрессией СОХ-2 в исследуемых клетках. Средний уровень флуоресценции по R-PE в 100 000 анализируемых клеток в обеих контрольных культурах был крайне низкий — около 200 усл. ед. (рис. 2, Б). Влияние индометацина на экспрессию этой изоформы СОХ также было слабым. На этом фоне OSU03012 проявлял очень выраженные стимулирующие свойства, усиление экспрессии СОХ-2 им в клетках Н1299 составило 107%, в клетках А549 — 345%.

Тестирование OSU03012 по влиянию на биосинтез основных эйкозаноидов из экзогенной [¹⁴C]АК в ткани легкого мыши позволило выявить существенные изменения в продукции основных липоксигеназных метаболитов — 5-, 12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых кислот (НЕТЕ). Так, радиоактивность пятна с 12-НЕТЕ/15-НЕТЕ в контроле составила 7636 имп/мин, при воздействии OSU03012 — 5418 имп/мин (–29% по сравнению с контролем; рис. 3). Влияние аналога цеелекоксиба на конверсию [¹⁴C]АК в 5-НЕТЕ было менее выражено. В контрольной хроматограмме радиоактивность этого пятна была равна 4308 имп/мин, в опытной — 3496 имп/мин (–19% по сравнению с контролем). В то же время различия в биосинтезе основного циклооксигеназного метаболита

АК — простагландина Е₂ (PGE₂) были минимальными. В контроле радиоактивность пятна с PGE₂ составила 1505 имп/мин, при воздействии OSU03012 — 1623 имп/мин (+8%). Блок конверсии [¹⁴C]АК в липоксигеназные метаболиты в результате действия аналога цеелекоксиба сопровождался значительным увеличением пула неметаболизированной меченой АК. В контроле радиоактивность этого пятна была равна 3833 имп/мин, в опыте — 7112 имп/мин (+86%).

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на выраженное ростиингибирующее действие аналога цеелекоксиба OSU03012 на двух линиях аденокарциномы легкого человека, происходящее на фоне значительного усиления включения [³H]тимидина в ДНК и экспрессии СОХ-2, которое наиболее ярко наблюдается на клетках А549. Его эффект принципиально отличается от ростиингибирующего действия известных ингибиторов метаболизма АК, которое, как правило, сопровождается подавлением включения [³H]тимидина опухолевыми клетками. Важным выявленным свойством OSU03012 является также способность существенно ингибировать биосинтез основных липоксигеназных метаболитов АК — 5-, 12- и 15-НЕТЕ.

Необходимо отметить, что при модификации химической структуры цеелекоксиба сохранилось активное влияние на каскад АК, но изменилась направленность действия на его отдельные ветви. В первую очередь это относится к экспрессии СОХ-2, которая, как и включение [³H]тимидина в ДНК, значительно усиливалась при воздействии OSU03012 на опухолевые клетки. Причем и тот, и другой стимулирующие эффекты были выражены в одинаковой степени как в клетках А549, так и в клетках Н1299, что указывает на взаимосвязь этих процессов. Полученные данные согласуются с результатами одной из работ Н. Ding и соавт. [17] об активации Erk1/2

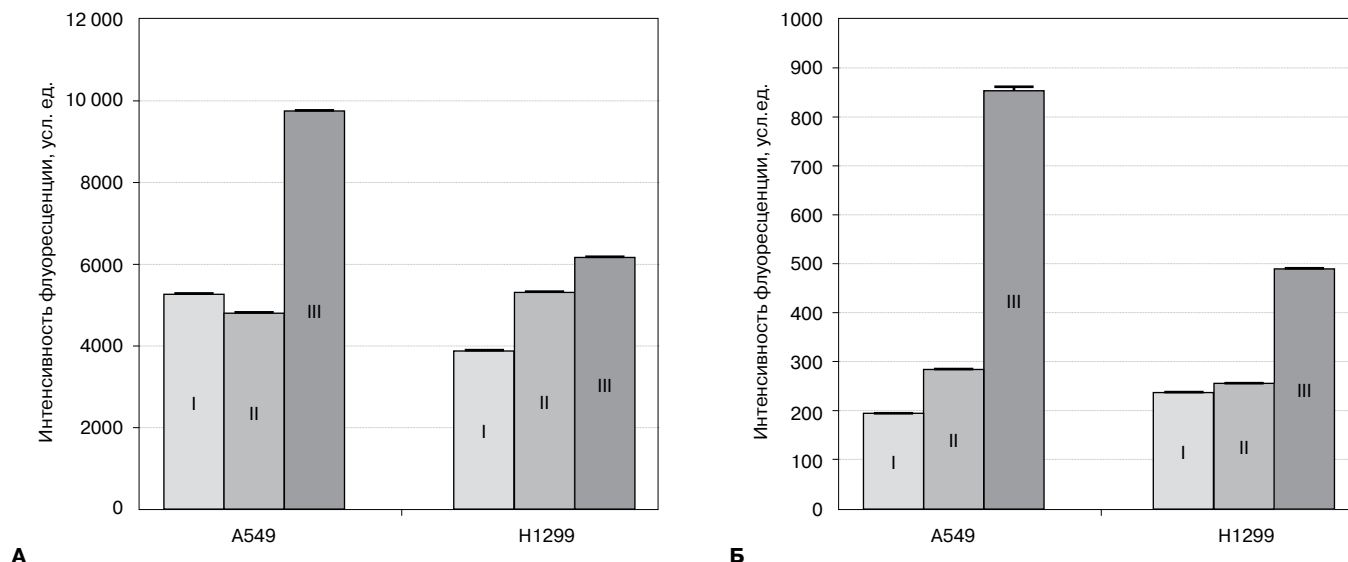


Рисунок 2. Влияние индометацина и OSU03012 на экспрессию СОХ-1 и СОХ-2 опухолевыми клетками А549 и Н1299. Данные цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II. I — контроль; II — индометацин (10⁻⁵ М); III — OSU03012 (10⁻⁵ М).

А. СОХ-1. **Б.** СОХ-2.

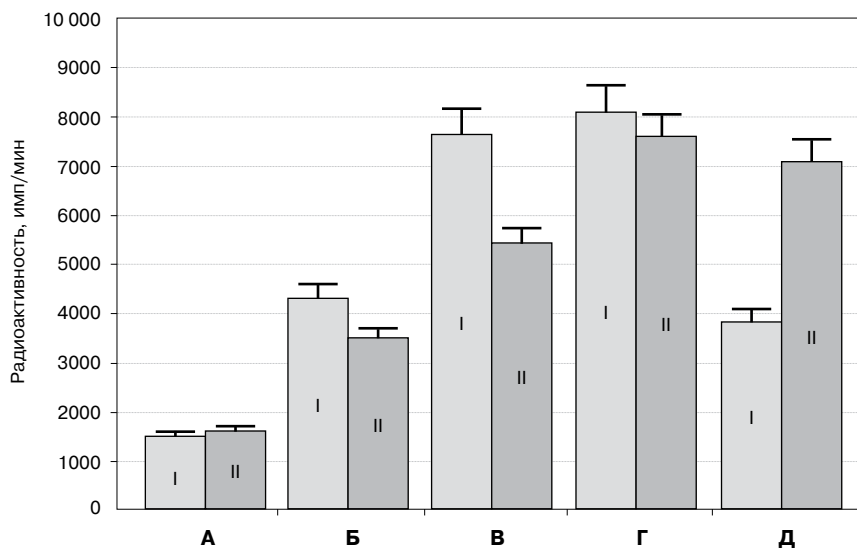


Рисунок 3. Влияние OSU03012 на биосинтез основных эйкозаноидов из экзогенной [¹⁴C]АК в бесклеточных гомогенатах ткани легкого мыши. Данные радиометрии пятен из ТС-хроматограмм, проведенной на жидкостном сцинтилляционном счетчике Wallac 1219. I — контроль; II — OSU03012 (10⁻⁴ М).

А. PGE₂. **Б.** 5-НЕТЕ. **В.** 12-НЕТЕ/15-НЕТЕ. **Г.** Остальные метаболиты АК. **Д.** Неметаболизированная [¹⁴C]АК.

и Cdk2/cyclin A данным аналогом целекоксиба, ведущей к накоплению клеток в S-фазе и апоптозу. Важно отметить, что OSU03012 способен активировать как каспаза-зависимый, так и альтернативные пути апоптоза; при этом, в отличие от большинства противоопухолевых препаратов, аналог целекоксиба индуцирует гибель клеток абсолютно независимо от экспрессии bcl-2 [2].

Что же касается подавления препаратом биосинтеза основных липоксигеназных метаболитов АК, значение этого феномена для процессов пролиферации и гибели опухолевых клеток разного гистогенеза остается неясным. Ранее нами было показано, что в таких опухолевых клетках, как клетки линии A431 эпидермоидного рака человека, ключевую роль в контроле роста играют не конститутивная или индуцибельная изоформы COX и их основной метаболит PGE₂, а звенья другого, липоксигеназного, пути каскада АК — 12-LOX и ее метаболит 12-НЕТЕ [19]. В то же время результаты настоящей работы не исключают возможное участие различных LOX и в реализации сложного проапоптотического действия OSU03012, которое необходимо детально исследовать на опухолевых клетках с разным профилем синтезируемых эйкозаноидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованиях на клетках A549 и H1299 аденокарциномы легкого человека выявлены новые важные особенности ростигибирующего действия аналога целекоксиба — OSU03012. Противоопухолевый эффект препарата сопровождается значительным усилением включения [³H]тимидина в ДНК и экспрессии COX-2 в опухолевых клетках. Тестированием OSU03012 по влиянию на биосинтез основных эйкозаноидов в бесклеточных гомогенатах ткани легкого мыши показана выраженная способность аналога целекоксиба тормозить липоксигеназный путь метаболизма АК.

Авторы благодарят И. Б. Зборовскую за предоставленные культуры опухолевых клеток A549 и H1299 для данных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Exploring the molecular mechanisms of OSU-03012 on vascular smooth muscle cell proliferation / Kuo W. W., Weng J. R., Huang C. Y., Tsai C. H., Liu W. H., Wen C. H., Tsai S. C., Wu C. H. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2010. — Vol. 344, N 1—2. — P. 81—90.
- A novel celecoxib derivative, OSU03012, induces cytotoxicity in primary CLL cells and transformed B-cell lymphoma cell line via a caspase- and Bcl-2-independent mechanism / Johnson A. J., Smith L. L., Zhu J., Heerema N. A., Jefferson S., Mone A., Grever M., Chen C. S., Byrd J. C. // *Blood.* — 2005. — Vol. 105, N 6. — P. 2504—2509.
- Sarkar F. H., Adsule S., Padhye S. Back to the future: COX-2 inhibitors for chemoprevention and cancer therapy // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 7, N 6. — P. 599—608.
- Simmons D. L., Botting R. M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — Vol. 56. — P. 387—437.
- Cyclooxygenase-2 upregulation as a perigenic change in carcinogenesis / Tsuji S., Tsujii M., Kawano S., Hori M. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 20, N 1. — P. 117—129.
- Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? / Dempke W., Rie C., Grothey A., Schmoll H. J. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 127. — P. 411—417.
- Мясищев Н. В., Кудрявцев И. А. Эндогенные модуляторы канцерогенеза / Под ред. Д. Г. Заридзе. Канцерогенез. — М.: Медицина, 2004. — С. 415—428.
- Anti-cancer effects of COX-2 inhibitors and their correlation with angiogenesis and invasion in gastric cancer / Fu S. L., Wu Y. L., Zhang Y. P., Qiao M. M., Chen Y. // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10, N 13. — P. 1971—1974.
- Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats / Grubbs C. J., Lubert R. A., Koki A. T., Leahy K. M., Masferrer J. L., Steele V. E., Kelloff G. J., Hill D. L., Seibert K. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60, N 20. — P. 5599—5602.
- Cyclooxygenase inhibitors in urinary bladder cancer: in vitro and in vivo effects / Mohammed S. I., Dhawan D., Abraham S., Snyder P. W., Waters D. J., Craig B. A., Lu M., Wu L., Zheng R., Stewart J., Knapp D. W. // *Mol. Cancer Ther.* — 2006. — Vol. 5. — P. 329—336.

11. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis / Reddy B. S., Hirose Y., Lubet R., Steele V., Kelloff G., Paulson S., Seibert K., Rao C. V. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 293—297.

12. Synergistic antitumor effects of celecoxib with 5-fluorouracil depend on IFN-gamma / Irie T., Tsujii V., Tsuji S., Yoshio T., Ishii S., Shinzaki S., Egawa S., Kakiuchi Y., Nishida T., Yasumaru M., Iijima H., Murata H., Takehara T., Kawano S., Hayashi N. // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 121, N 4. — P. 878—883.

13. Combination of cyclooxygenase-2 inhibitors and oxaliplatin increases the growth inhibition and death in human colon cancer cells / Lin J., Hsiao P. W., Chiu T. H., Chao J. I. // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 70, N 5. — P. 658—667.

14. Radiosensitivity enhancement by combined treatment of celecoxib and gefitinib on human lung cancer cells / Park J. S., Jun H. J., Cho M. J., Cho K. H., Lee J. S., Zo J. I., Pyo H. // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4989—4999.

15. Small-molecule inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling inhibit Wnt/beta-catenin pathway cross-talk and suppress medulloblastoma growth / Baryawno N., Sveinbjornsson B., Eksborg S., Chen C. S., Kogner P., Johnsen J. I. // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70, N 1. — P. 266—276.

16. Chemopreventive and bioenergetic signaling effects of PDK1/Akt pathway inhibition in a transgenic mouse model of prostate cancer / Sargeant A. M., Klein R. D., Rengel R. C., Clinton S. K., Kulp S. K., Kashida Y., Yamaguchi M., Wang X., Chen C. S. // *Toxicol. Pathol.* — 2007. — Vol. 35, N 4. — P. 549—561.

17. OSU03012 activates Erk1/2 and Cdks leading to the accumulation of cells in the S-phase and apoptosis / Ding H., Han C., Guo D., Wang D., Chen C. S., D'Ambrosio S. M. // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123, N 12. — P. 2923—2930.

18. Sensitivity to the non-COX inhibiting celecoxib derivative, OSU03012, is p21(WAF1/CIP1) dependent / Ding H., Han C., Guo D., Wang D., Duan W., Chen C. S., D'Ambrosio S. M. // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123, N 12. — P. 2931—2938.

19. Липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты в контроле роста опухолевых клеток разного типа / Кудрявцев И. А., Гудкова М. В., Павлова О. М., Орешкин А. Е., Мясничева Н. В. // *Биохимия.* — 2005. — Т. 70, вып. 12. — С. 1696—1704.

20. Кудрявцев И. А., Мясничева Н. В. Циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 как мишени в химиотерапии и химиопрофилактике опухолей животных и человека // *Рос. биотер. журн.* — 2008. — № 3. — С. 48—56.

Поступила 03.12.2010

*Igor Alexeyevich Kudryavtsev¹, Margarita Vladimirovna Gudkova²,
Olga Mikhailovna Pavlova³, Valeriy Evgenievich Shevchenko⁴*

CHARACTERISTIC FEATURES OF OSU03012 GROWTH-MODULATING EFFECTS ON A549 AND H1299 CELLS OF HUMAN LUNG ADENOCARCINOMA

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Oncoproteomics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² DSc, PhD, Senior Researcher, Oncoproteomics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ Researcher, Oncoproteomics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Head, Oncoproteomics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Kudryavtsev Igor Alexeyevich, Oncoproteomics Laboratory, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: kudryavtzev.i@yandex.ru

The paper analyzes growth modulating effects of OSU03012 (anti-inflammatory drug celecoxib derivative) on A549 and H1299 cells of human lung adenocarcinoma. OSU03012 demonstrated a higher growth inhibition activity on both cell lines than a known cyclooxygenase-1 and -2 inhibitor indometacin, though the effect of the former was associated with a considerable increase (up to 5.5-fold as compared to the control) in [³H] thymidine uptake by DNA. Unlike indometacin, OSU03012 induced a considerably (up to 4.5-fold) higher cyclooxygenase-2 expression in tumor cells. OSU03012 demonstrated the ability to inhibit lipooxygenase pathway of arachidonic acid.

Key words: arachidonic acid metabolism, COX-1 and COX-2 inhibitors, growth modulating activity, human tumor cells.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иван Егорович Бахлаев¹, Павел Иванович Ковчур²,
Андрей Александрович Михетько³, Ольга Вадимовна Курмышкина⁴,
Семен Ефимович Нильва⁵

РАК ШЕЙКИ МАТКИ В КАРЕЛИИ

¹ Д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии, заведующий курсом онкологии, медицинский факультет ГОУ ВПО Петрозаводский государственный университет Федерального агентства по образованию (185910, РФ, г. Петрозаводск, пр. Ленина, г. 33)

² К. м. н., доцент курса онкологии, кафедра госпитальной хирургии медицинского факультета ГОУ ВПО Петрозаводский государственный университет Федерального агентства по образованию (185910, РФ, г. Петрозаводск, пр. Ленина, г. 33)

³ К. м. н., заведующий, цитологическая лаборатория ГУЗ Республиканский онкологический диспансер МЗ РК (185007, РФ, г. Петрозаводск, Лососинское шоссе, г. 5)

⁴ Аспирант, кафедра молекулярной биологии, биологической и органической химии эколого-биологического факультета ГОУ ВПО Петрозаводский государственный университет Федерального агентства по образованию (185910, РФ, г. Петрозаводск, пр. Ленина, г. 33)

⁵ Главный врач, ГУЗ Республиканский онкологический диспансер МЗ РК (185007, РФ, г. Петрозаводск, Лососинское шоссе, г. 5)

Адрес для переписки: 185910, РФ, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, ГОУ ВПО ПетрГУ, кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии, Бахлаев Иван Егорович; e-mail: bie@sampro.ru

Изучена эпидемиология рака шейки матки и оценена эффективность цитологического скринингового обследования в Республике Карелия. Проанализированы 344 случая преинвазивного и 837 случаев инвазивного рака шейки матки у женщин за 1998—2009 гг. Выделены 2 периода: первый — 1998—2003 гг. и второй — 2004—2010 гг. Установлено, что за указанные периоды заболеваемость раком шейки матки увеличилась в 3 раза с 10,5 до 33,7 случая на 100 тыс. женского населения. Частота развития I—II стадии рака шейки матки выросла с 55,8% (1998 г.) до 78,6% (2009 г.), показатель запущенности (III—IV стадии) уменьшился с 44,2 до 21,4%. Рост заболеваемости отмечен в основном у молодых женщин детородного возраста. Выявлено увеличение числа случаев диагностики рака *in situ* с 8,5 до 48,8% в 2008 г. и до 35,4% в 2009 г. Проведен анализ результатов цитологического скринингового обследования в Республике Карелия за 2003—2009 гг., определены основные факторы, снижающие его эффективность. В Республике Карелия выделены 3 группы районов с различным уровнем ранней диагностики рака шейки матки (рак *in situ*, I—II стадии) и цитологического скринингового обследования. Охват женского населения цитологическим скрининговым обследованием варьирует от 11,5 до 61,9% в различных районах, в среднем составляя 43—46%.

Чувствительность цитологического метода в диагностике рака шейки матки достигает в среднем 90,5% (от 86% при раке *in situ* до 96,3—100% при III и IV стадиях). Выживаемость в течение 5 лет составляет 57,7—80,3%. Указывается, что наряду со значительным ростом заболеваемости раком шейки матки отмечено улучшение результатов его ранней диагностики.

Ключевые слова: рак шейки матки, цитологическое скрининговое обследование, ранняя диагностика.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место в структуре онкологических заболеваний женского населения России и является основной причиной смерти пациенток моложе 40 лет от рака [1; 2]. Заболеваемость РШМ

женщин репродуктивного возраста увеличивается, при этом опухоли III—IV стадии диагностируются в 38,9% случаев (III стадия — в 28,8%, IV — в 10,1%). По данным В. И. Чиссова и соавт. [3], средний возраст заболевших

составляет 52,6 года, из них более 50% — моложе 49 лет. За последние 10 лет (с 1997 г.) средний возраст заболевших снизился на 4 года; у женщин моложе 29 лет заболеваемость выросла в 2,5 раза.

В Республике Карелия (РК) в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями у женщин РШМ занимает 2-е место, уступая лишь раку молочной железы [4]. Заболеваемость РШМ в РК за последние 7 лет (2003—2009 гг.) выросла почти в 2 раза и составляет 33,7 случая на 100 тыс. женского населения. Рост заболеваемости отмечается в основном у молодых женщин детородного возраста, в том числе в возрастной группе моложе 30 лет. По мнению большинства ученых, рост заболеваемости РШМ у женщин связан с широким распространением в популяции инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ), особенно его онкогенными штаммами 16-го, 18-го и других типов. К факторам риска развития РШМ следует отнести ранее начало половой жизни, частую смену половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами мужчинами, курение, иммунодефицит и др. [5—8].

Эффективной вторичной профилактикой РШМ является своевременная диагностика дисплазий (CIN I—III), пре- и микроинвазивного рака. Проблема ранней диагностики и снижения заболеваемости РШМ может быть решена при правильной организации и проведении цитологического скринингового обследования (ЦСО). В литературе обсуждается целесообразность сочетания ЦСО с определением папилломавирусной инфекции (ВПЧ-инфекции) [5; 9]. В Карелии отмечается ежегодный рост заболеваемости РШМ, что свидетельствует о недостаточной эффективности мер профилактики. С учетом того, что рост заболеваемости зарегистрирован в основном у молодых женщин трудоспособного, детородного возраста, вопросы ранней диагностики и своевременного лечения РШМ для РК особенно актуальны.

Цель настоящего исследования состояла в изучении заболеваемости и оценке эффективности ЦСО для выявления РШМ на территории РК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные Карельского республиканского ракового регистра за 1998—2009 гг., материал централизованной цитологической лаборатории (ЦЦЛ) и гистологической лаборатории. Проведен ретроспективный анализ материала от 344 больных преинвазивным раком (рак *in situ*) и от 837 — инвазивным РШМ в возрасте от 19 до 86 лет за 12-летний период (1998—2009 гг.). С целью оценки динамики развития РШМ в Карелии выделены 2 периода (первый — 1998—2003 гг. и второй — 2004—2009 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В РК отмечается значительный рост заболеваемости РШМ (рис. 1). С 1998 по 2009 г. этот показатель вырос в 3 раза — с 10,5 до 33,7 случая на 100 тыс. женского населения, значительно превышая среднероссийский уро-

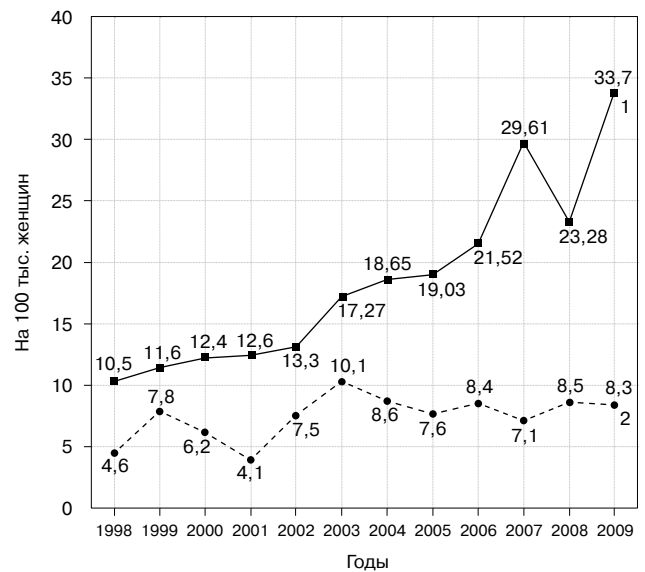


Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от РШМ в Карелии (на 100 тыс. женщин). 1 — заболеваемость; 2 — смертность.

вень (16,98 на 100 тыс. женского населения). При этом смертность от РШМ в РК находится на среднероссийском уровне, варьируя от 4,1 до 10,1 случая на 100 тыс. женского населения, что свидетельствует о своевременной диагностике и об определенных успехах в лечении заболевания.

Диагностика РШМ в I и во II стадии процесса (ранняя диагностика) за 1998—2009 гг. составила 69,7% (у 584 из 837 больных). В III—IV стадии заболевание диагностировалось приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев (табл. 1). IV стадия РШМ была констатирована в среднем у 4% больных. Традиционно в России при определении уровня ранней диагностики РШМ учитываются только I и II стадии процесса [1—3; 10], рак *in situ* шейки матки формально к ранней диагностике не относится.

В то же время при установленном диагнозе рак *in situ* пациентка подлежит специальному лечению и находится впоследствии на диспансерном учете. При этом чем у большего числа больных РШМ выявляется на 0 стадии (рак *in situ*), тем ниже может оказаться уровень ранней диагностики. Например, в РК процентное соотношение больных преинвазивным РШМ (рак *in situ*) и больных инвазивным РШМ в 2008 г. составило 95,4% (среднероссийский показатель — 19,4%), а в 2009 г. — 54,8%. Таким образом, уровень ранней диагностики в 2008 г. в РК оказался ниже, чем в 2009 г. (рис. 2). Поэтому при анализе результатов ранней диагностики РШМ в РК мы сочли целесообразным объединить рак *in situ* и I—II стадии злокачественного процесса (табл. 2).

Изучение заболевания по стадиям в различных возрастных группах показало, что наибольшее число больных раком *in situ* было в возрасте 26—30 лет, больных РШМ I стадии — в 31—40 лет, РШМ II—IV стадии — в 41—60 лет. Корреляция стадии заболевания с возрастом пациенток, по нашим данным, отчетливо прослеживается только при раке *in situ* и I стадии РШМ. Доля РШМ

Таблица 1
Диагностика РШМ I—IV стадий в Карелии за 1998—2009 гг.

Год	РШМ I—II стадий		РШМ III—IV стадий		Всего
	абс.	%	абс.	%	
1998	24	55,8	19	44,2	43
1999	34	72,3	13	27,7	47
2000	44	88,0	6	12,0	50
2001	17	42,5	23	57,5	40
2002	35	66,0	18	34,0	53
2003	33	55,9	26	44,1	59
2004	44	61,97	27	38,0	71
2005	46	63,9	26	36,1	72
2006	56	70,0	24	30,0	80
2007	89	81,6	20	18,4	109
2008	63	72,4	24	27,6	87
2009	99	78,6	27	21,4	126
Всего	584	69,7	253	30,3	837

I—II стадии во втором периоде (2004—2009 гг.) по сравнению с первым периодом (1998—2003 гг.) практически не изменилась, составляя 48,7—51,2%, доля рака in situ увеличилась на 13,2%, тогда как РШМ III—IV стадии стал диагностироваться на 10,7% реже (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что среди пациенток преобладали женщины детородного, трудоспособного возраста. Распределение по возрасту внесенных в раковый регистр РК за 2003—2009 гг. (n = 935) больных преинвазивным и инвазивным РШМ представлено на рис. 4.

Из общего числа заболевших женщины моложе 50 лет составляют 73,2%. В последние годы в РК, как и в целом по России, отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости у женщин в возрасте моложе 30 лет — с 12% в 2003 г. до 28,1% случаев в 2008 г. Причем у 83 (8,9%) из 935 больных рак диагностирован в возрасте от 19 до 25 лет. После 80 лет, по нашим наблюдениям, РШМ выявляется редко, всего в 1,6% случаев.

После того как мы разделили 286 больных преинвазивным и 649 инвазивным раком по возрастным группам с 5-летним интервалом (табл. 3), оказалось, что среди больных раком in situ преобладали женщины в возрасте от 19 до 35 лет — 168 (58,7%) из 286. В то же время 184 (28,4%) и 151 (23,3%) из 649 больных инвазивным раком относились к возрастным группам 31—40 лет и 46—55 лет.

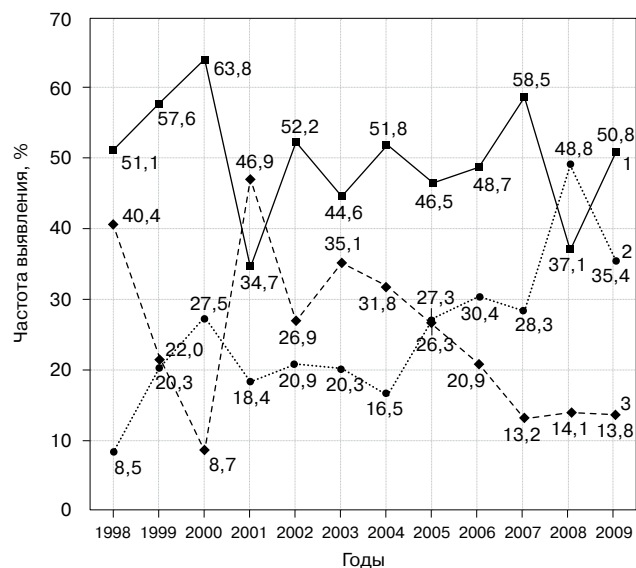


Рисунок 2. Динамика ранней диагностики РШМ в Карелии.
 1 — РШМ I—II стадий; 2 — рак in situ; 3 — РШМ III—IV стадий.

Выживаемость больных при РШМ зависит от стадии болезни, способов лечения и других факторов, в том числе от уровня ранней диагностики (рак in situ, I—II стадии). Выживаемость больных РШМ в течение 5 лет среднем по РФ составляла 67,9—70,8% [7], в РК — 57,7—80,3%.

Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует такой показатель, как годовичная летальность. Среднероссийская годовичная летальность при РШМ в 1998—2009 гг. варьировала от 19,0 до 20,9%, в РК — от 12,5 до 24,1%. В исследуемый период этот показатель в РК имел волнообразный характер, в среднем составляя 19,6%. Таким образом, каждая пятая пациентка с диагнозом РШМ умирает в течение первого года. Как правило, речь идет о больных РШМ III и IV стадий. Такие результаты работы нас не могут удовлетворить, поскольку речь идет об опухоли визуальной локализации, для своевременного выявления которой существует апробированный в течение многих десятилетий ЦСО.

Под ЦСО следует понимать использование цитологического метода исследования для выявления среди обследуемых при гинекологическом осмотре женщин лиц с предопухолевыми состояниями и ранними, доклиническими формами рака (рак in situ, микроинвазивный и скрытый инвазивный рак). При этом цитологический метод обладает всеми необходимыми для скрининга качествами, что позволяет на клеточном уровне выявлять изменения, характерные для вируса ВПЧ, предопухолевые процессы, диспластические изменения, ранние формы РШМ [7].

В Карелии ЦСО проводится с 1969 г., с момента открытия в Республиканском онкологическом диспансере централизованной цитологической лаборатории (ЦЦЛ). Часть исследований (примерно 1/3 общего количества мазков, полученных при ЦСО) ежегодно выполняется врачами-лаборантами в составе клинических лаборато-

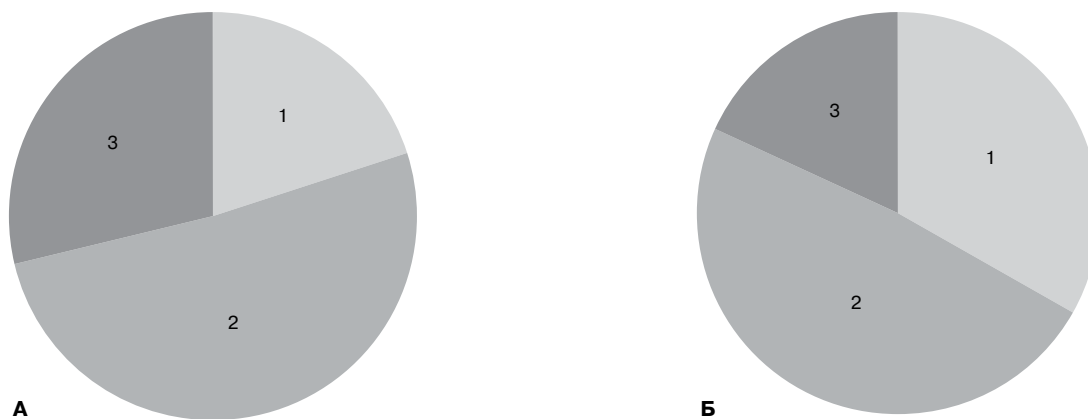


Рисунок 3. Распределение больных РШМ по стадиям заболевания. 1 — рак in situ; 2 — РШМ I—II стадий; 3 — РШМ III—IV стадий. **А.** 1998—2003 гг. **Б.** 2004—2009 гг.

рий центральных районных больниц, ведомственных лечебно-диагностических учреждений.

Анализ результатов работы (2003—2009 гг.) ЦЦЛ позволил установить, что доля больных РШМ, выявленных при ЦСО, составила 42,9% от числа всех взятых на учет с данным заболеванием (среднероссийский показатель в 2007 г., по данным В. И. Чиссова и соавт. — 29,5%). По на-

шим данным, чувствительность цитологического метода в диагностике РШМ без учета неинформативного материала составляет 90,5%, варьируя от 86% при раке in situ до 96,3—100 % при III и IV стадиях процесса.

В то же время в РК, как и в целом по России, нет программы организованного ЦСО при РШМ. Проводимый скрининг носит спорадический характер, отсутствует компьютерный учет пациенток, подлежащих ЦСО. Недостаточно четко отлажена преемственность между врачами-цитологами, гинекологами и онкологами. Низкая грамотность населения в вопросах факторов риска развития РШМ и необходимости регулярно проходить гинекологический осмотр с обязательным взятием материала из шейки матки и цервикального канала на цитологическое исследование, а также другие факторы заметно снижают эффективность скрининговых обследований.

Следует отметить, что увеличение охвата скрининговыми обследованиями женского населения имеет

Таблица 2

Диагностика рака in situ и РШМ I—IV стадии

Год	Рак in situ		РШМ I—II стадий		РШМ III—IV стадий		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1998	4	8,5	24	51,1	19	40,4	47
1999	12	20,3	34	57,6	13	22,0	59
2000	19	27,5	44	63,8	6	8,7	69
2001	9	18,4	17	34,7	23	46,9	49
2002	14	20,9	35	52,2	18	26,9	67
2003	15	20,3	33	44,6	26	35,1	74
2004	14	16,5	44	51,8	27	31,8	85
2005	27	27,3	46	46,5	26	26,3	99
2006	35	30,4	56	48,7	24	20,9	115
2007	43	28,3	89	58,5	20	13,2	152
2008	83	48,8	63	37,1	24	14,1	170
2009	69	35,4	99	50,8	27	13,8	195
Всего	344	29,1	584	49,4	253	21,4	1181

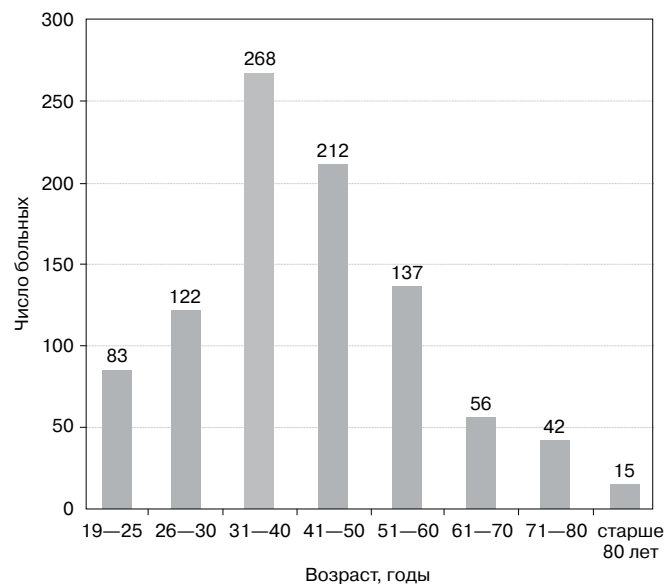


Рисунок 4. Распределение больных РШМ по возрасту (2003—2009 гг.).

Таблица 3

Распределение больных раком in situ и РШМ по возрастным группам в Карелии (2003—2009 гг.)

Возраст, годы	Число больных раком in situ		Число больных РШМ	
	абс.	%	абс.	%
19—25	52	18,2 ± 2,3	31	4,8 ± 0,8
26—30	59	20,6 ± 2,4	63	9,7 ± 1,1
31—35	57	19,9 ± 2,4	98	15,1 ± 1,4
36—40	27	9,4 ± 1,7	86	13,2 ± 1,3
41—45	37	12,9 ± 2,0	58	8,9 ± 1,1
46—50	33	11,5 ± 1,9	84	12,9 ± 1,3
51—55	4	1,5 ± 0,7	67	10,3 ± 1,2
56—60	5	1,7 ± 0,8	61	9,5 ± 1,2
61—65	6	2,1 ± 0,8	22	3,4 ± 0,7
66—70	1	0,3 ± 0,3	27	4,2 ± 0,8
71—75	2	0,8 ± 0,5	19	2,9 ± 0,7
76—80	1	0,3 ± 0,3	20	3,1 ± 0,7
Старше 80	2	0,8 ± 0,5	13	2,0 ± 0,5
Всего	286	100,0	649	100,0

большее значение по сравнению с частотой их проведения [7; 11; 12]. Это связано с биологическими особенностями развития РШМ. Известно, что дисплазия эпителия шейки матки может перейти в преинвазивный рак в среднем через 5—8 лет, микроинвазивный рак может развиваться еще через 7—10 лет, а клинический рак — через 10—15 лет. Таким образом, повышение эффективности скрининговых обследований в снижении заболеваемости и смертности от РШМ может быть достигнуто не за счет увеличения их частоты, а за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Женщины, которые прошли скрининговое обследование, относятся к группе низкого риска развития РШМ; вероятность выявления рака у них в 5 раз меньше, а смертность — в 10 раз меньше, чем у необследованных [7]. В настоящее время ежегодный охват женского населения ЦСО в РК, по указанным причинам, можно определить лишь ориентировочно; он варьирует от 11,5 до 61,9% в различных районах Карелии, в среднем составляя 43—46%.

В то же время анализ уровня ранней диагностики РШМ с учетом рака in situ, I и II стадии дает полную картину процесса, поскольку переход преинвазивной формы в инвазивную — лишь вопрос времени. Анализируя результаты ранней диагностики РШМ в Карелии, мы получили следующие данные.

За 12 лет (1998—2009 гг.) в районах Карелии выявлены 660 случаев преинвазивного и инвазивного РШМ, что составляет 55,9% от общего числа ($n = 1181$). В столице РК Петрозаводске зарегистрирован 521 (44,1%) случай. Нами выделены 3 группы районов, включая Петрозаводск, с различным уровнем диагностики преинвазивного рака и РШМ I—II стадии (рис. 5):

- 1-я группа районов ($n = 817$), где уровень ранней диагностики РШМ более 80% и составляет 69,2% от общего числа РШМ: Кондопожский — 88,3%, Кемский — 86,2%, Пудожский — 85,2%, г. Петрозаводск — 82,9%, Сегежский — 81,4%, Беломорский — 80%. В этой группе районов удельный вес больных с III—IV РШМ составляет от 12,7 до 20%;
- 2-я группа районов ($n = 96$), где уровень ранней диагностики РШМ колеблется от 70 до 80% (доля его составляет 8,1%): Питкяранский — 78,8%, Пряжинский — 76%, Прионежский — 70%, Калевальский — 75%;
- 3-я группа районов ($n = 268$), где уровень ранней диагностики РШМ менее 70% (доля — 22,7%): Костомукшский район — 69%, Олонецкий — 68,4%, Суоярвский — 66,7%, Лоухский — 65,2%, Муезерский — 64,7%, Сортавальский — 62,2%, Медвежьегорский — 57,8%, Лахденпохский — 54,2%.

При этом следует подчеркнуть, что показатель ранней диагностики РШМ, являющийся одним из основных составляющих эффективности скрининга, оказался низким в некоторых районах РК с относительно высоким процентом охвата женского населения ЦСО, где цитологические исследования выполняются на местах, в лабораториях ЦРБ врачами, имеющими широкую специализацию. Возможно, здесь также следует обратить внимание на факторы, определяющие чувствительность цитологического метода: способ забора материала для цитологического исследования и квалификацию медицинского персонала.

Известно, что диагностическая точность цитологического исследования напрямую зависит от клеточного состава мазков. Согласно международным критериям оценки качества мазков (Bethesda system, 2001) мазок пригоден для цитологического исследования, если в нем обнаруживаются клетки плоского, цилиндрического и (или) метаплазированного эпителия, т. е. материал получен из зоны трансформации, где наиболее часто возникают дисплазии и РШМ [7; 13; 14]. Способ забора материала для цитологического исследования с использованием специальных недорогих приспособлений (Cytobrush, Cervex-brush) позволяет в 2,8 раза увеличить информативность цитологического материала по сравнению с традиционными инструментами (ложка Фолькмана, желобчатый зонд, металлический или пластмассовый шпатель Эйра и др.) [11; 13; 15; 16]. К сожалению, широко распространенные в странах Европы и США и отлично зарекомендовавшие себя инструменты типа Cytobrush, Cervex-brush в Карелии, особенно в районах, редко используются при ЦСО.

В последние годы в России, в том числе в РК, все более широкое распространение получают мероприятия, направленные на первичную профилактику РШМ — ликвидацию факторов риска, в том числе ВПЧ-инфекции. В этом отношении большие надежды возлагаются на профилактические двух- и четырехвалентные вакцины Gardasil (против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов) и Cervarix (против ВПЧ 16-го и 18-го типов), которые начали использовать для прививки девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет в США, Западной Европе и Австралии [7; 17]. Вакцинация в РК пока не получила широкого, массового применения из-за высокой себестоимости. В то же время, как показали наши исследования, достаточно эффективный ЦСО позволяет выявлять РШМ в доклинической фазе, что дает возможность излечить больных «сберегающими» методами, сократить сроки лечения, снизить смертность и инвалидность, т. е. дает социальный и экономический эффект. При устранении указанных недостатков ЦСО, имеющихся не только в РК, но и в целом по России, безусловно, возможно достижение более высоких результатов в снижении заболеваемости РШМ и

смертности от него. Так, в соседней с РК Финляндии заболеваемость РШМ в 2003 г. составила всего 4,0 случая на 100 тыс. женского населения, при этом на 100 пациенток с инвазивными формами приходилась 121 больная преинвазивным раком [18].

ВЫВОДЫ

Заболеваемость РШМ в Карелии за последние 12 лет (1998—2009 гг.) выросла в 3 раза — с 10,5 до 33,7 случая на 100 тыс. женского населения. Рост заболеваемости отмечается в основном у молодых женщин детородного возраста, в том числе в возрастной группе моложе 30 лет.

За этот период зарегистрировано увеличение частоты развития I—II стадии с 55,8 до 78,6%, показатель запущенности уменьшился с 44,2 до 21,4%.

При анализе результатов ранней диагностики РШМ целесообразно объединить рак *in situ* и I—II стадии злокачественного процесса.

В РК необходимо создание программы организованного ЦСО для выявления РШМ, в которой должен быть обеспечен компьютерный учет пациенток, подлежащих ЦСО, четко отлажена преемственность между врачами-цитологами, гинекологами и онкологами.

Решающими факторами, влияющими на эффективность ЦСО для выявления РШМ, являются широта охвата скринингом женского населения и качество забора материала для цитологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2009. — № 1—2. — С. 76—80.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3, (прил. 1). — С. 8—138.
- Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2009. — 244 с.
- Бахлаев И. Е., Ковчур П. И. Профилактика рака шейки матки в условиях женской консультации // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2009. — № 3—4. — С. 94—98.
- Кезик В. Скрининг рака шейки матки // Практ. онкол. — 2009. — Т. 10, № 2. — С. 59—61.
- Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени / Прилепская В. Н., Роговская С. И., Бебнева Т. Н., Межевитинова Е. А., Голубенко А. И., Лебедева М. И., Шамаракова М. В. // Акуш. и гин. — 2009. — № 2. — С. 48—53.
- Новик В. И. Скрининг рака шейки матки // Практ. онкол. — 2010. — Т. 11, № 2. — С. 66—73.
- Pap smear screening in women under 30 in the Norwegian coordinated cervical cancer screening program, with a comparison of immediate biopsy vs. pap smear triage of moderate dysplasia / Nygard J. F., Nygard M., Skare G. B., Thoresen S. O. // Acta cytologica. — 2006. — Vol. 50, N 3. — P. 295—302.
- Breen N., Solomon D., McNeel T. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of implementation of screening guidelines // Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57, N 2. — P. 105—111.
- Мерабишвили В. М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 году (заболеваемость, смертность, выживаемость): экспресс-информация Популяционного ракового регистра). — Санкт-Петербург, 2006. — С. 19—22.
- Родионова О. М., Апанасевич В. И., Юдин С. В. Организационные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки // Новости клин. цитол. России. — 2006. — Т. 10, № 1—2. — С. 17—22.
- Population-based cervical screening with a 5-year interval in the Netherlands. Stabilization of the incidence of squamous cell carcinoma

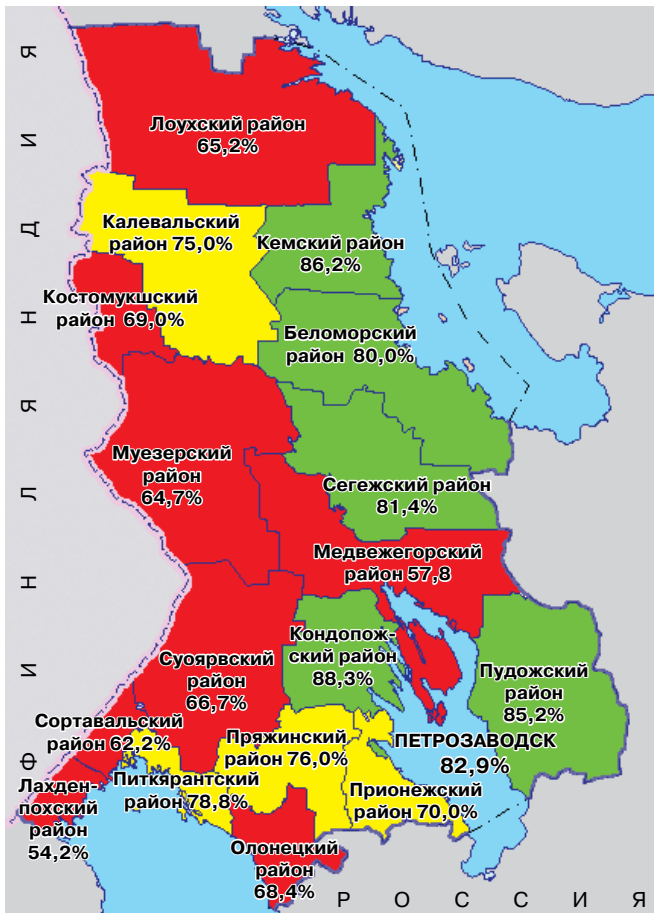


Рисунок 5. Уровень ранней диагностики (рак *in situ* и РШМ I—II стадий) в Карелии. Зеленым цветом обозначены районы, в которых частота ранней диагностики превышает 80%, желтым — районы, в которых частота ранней диагностики составляет 70—80%, красным — районы, в которых частота ранней диагностики составляет менее 70%.

and its precursor lesions in the screening population / Siemens F. C., Boon M. E., Kuypers J. C., Kok L. P. // Acta cytologica. — 2004. — Vol. 48, N 3. — P. 348—354.

13. Михетько А. А. Эпидемиология и скрининг рака шейки матки в Республике Карелия // Новости клин. цитол. России. — 2009. — Т. 13, № 3—4. — С. 54.

14. Apgar B. S., Zoschnick L., Wright T. C. The Bethesda system terminology // Am. Fam. Physician. — 2003. — Vol. 68, N 10. — P. 1992—1998.

15. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами / Новик В. И., Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р., Иванченко О. Г. // Новости клин. цитол. России. — 2000. — Т. 3, № 3—4. — С. 86—87.

16. Подистов Ю. И., Лактионов К. П., Петровичев Н. Н. Современные диагностические возможности в определении предрака и рака шейки матки (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 3. — С. 15—24.

17. Иммунопрофилактика рака шейки матки / Козаченко В. П., Чкадуа Г. З., Жордания К. И., Пяниди Ю. Г. // Опухоли женск. репрод. системы. — 2009. — № 1—2. — С. 112—115.

18. Cancer in Finland 2002 and 2003. Cancer Society of Finland. — Helsinki, 2005. — P. 11—57.

Поступила 11.01.2011

Ivan Egorovich Bakhlaev¹, Pavel Ivanovich Kovchur²,
Andrey Alexandrovich Mikhetko³, Olga Vadimovna Kurmyshkina⁴,
Semen Efimovich Nilva⁵

CERVICAL CANCER IN KARELIA

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Chair of Hospital Surgery, Head of Oncology Course, Medical Department, Petrozavodsk State University (33, ul. Lenina, Petrozavodsk, 185910, RF)

² MD, PhD, Associate Professor, Oncology Course, Chair of Hospital Surgery, Medical Department, Petrozavodsk State University (33, ul. Lenina, Petrozavodsk, 185910, RF)

³ MD, PhD, Head, Cytology Laboratory, Republican Cancer Clinic (5, Lososinskoye sh., Petrozavodsk, 185007, RF)

⁴ Postgraduate Student, Chair of Molecular Biology, Biologic and Organic Chemistry, Ecological Department, Petrozavodsk State University (33, ul. Lenina, Petrozavodsk, 185910, RF)

⁵ Head Physician, Republican Cancer Clinic (5, Lososinskoye sh., Petrozavodsk, 185007, RF)

Address for correspondence: Bakhlaev Ivan Egorovich, Chair of Hospital Surgery with Oncology Course, Petrozavodsk State University, 33, ul. Lenina, Petrozavodsk, 185910, RF; e-mail: bie@sampo.ru

The paper analyzes cervical cancer epidemiology and cytological screening program efficacy in the Republic of Karelia. The screening population consisted of 344 women with preinvasive and 837 women with invasive cervical cancers reported during 1998 through 2009. Two periods were identified: from 1998 to 2003 and from 2004 to 2010. Cervical cancer incidence was found to increase 3-fold from 10.5 to 33.7 per 100,000 population during these periods. Frequency of stage I—II cervical cancer rose from 55.8% (1998) to 78.6% (2009), while frequency of advanced disease (stage III—IV) reduced from 44.2 to 21.4%. The rise in the disease incidence was mainly seen in women with child-bearing potential. Frequency of *in situ* cancer increased from 8.5 to 48.8% in 2008 and to 35.4% in 2009. Results of a 2003—2009 cytological screening program in Karelia were analyzed and main factor decreasing its efficacy were established. Three groups of regions with different levels of early (*in situ*, stage I—II cancer) diagnosis of cervical cancer and cytological screening coverage were identified in the Republic of Karelia. The cytological screening coverage varied from 11.5 to 61.9% in different regions, mean 43 to 46%. Cytology sensitivity in the diagnosis of cervical cancer was 90.5% (from 86% for *in situ* cancer to 96.3—100% for stage III—IV disease). The 5-year survival was 57.7 to 80.3%. The analysis demonstrated that along with increase in cervical cancer incidence, improvement in early diagnosis of the disease was achieved.

Key words: cervical cancer, cytological screening, early diagnosis.

Ольга Васильевна Бочкарева¹, Галина Тимофеевна Синюкова²,
Людмила Александровна Костякова³, Ирина Алексеевна Пилипчук⁴,
Василий Тамазиевич Циклаури⁵

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕСТНЫХ И РЕГИОНАРНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Аспирант, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующая, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, г. РФ, Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Аспирант, отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей отдела опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение ультразвуковой диагностики
отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения;
Бочкарева Ольга Васильевна e-mail: bochkareva@list.ru

В целях оценки возможностей ультразвуковой диагностики местных и регионарных рецидивов рака щитовидной железы проведено исследование у 220 пациентов в В-режиме, режимах цветового и энергетического доплеровского кодирования, 3D-реконструкции изображения, соноэластографии. Выявлены 26 местных рецидивов и 49 рецидивов в регионарных лимфатических узлах. Выделены основные семиотические признаки местных рецидивов: неровные контуры — 65%, неоднородная структура — 58%, нечеткие границы — 54%, пониженная интенсивность отражений — 50% и регионарных рецидивов: неоднородная структура — 63%, пониженная интенсивность — 47%; при 3D-реконструкции: извилистый и прерывистый ход сосудов в большинстве рецидивов; при соноэластографии в большинстве случаев плотная ткань — черное или красное окрашивание. Ультразвуковая диагностика с применением описанных методик обладает высокой информативностью: чувствительность 96,1 и 94,2%, специфичность 95,9 и 92,5%, точность 95,9 и 91,7% для местных и регионарных рецидивов соответственно.

Ключевые слова: рецидив рака щитовидной железы, ультразвуковая диагностика, В-режим, доплеровское кодирование, соноэластография.

В структуре общей заболеваемости опухоли щитовидной железы (ЩЖ) составляют 1,8%, у мужчин — 0,5%, у женщин — 2,9% [1]. Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований эндокринной системы и составляет в структуре онкологической заболеваемости

мужского населения России и стран СНГ 0,5—1,1%, в структуре женского населения — 1,0—4,7% [2; 3]. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости РЩЖ [1; 4; 5].

Несмотря на то что, по данным М. И. Давыдова и Е. М. Аксель, РЩЖ входит в группу злокачественных новообразований с благоприятным прогнозом (отношение числа умерших к заболевшим менее 0,3) [3], в литературе распространено мнение о высоком потенциале рецидивирования РЩЖ, о многократности рецидивов.

Действительно, частота возникновения рецидивов на фоне роста числа операций по поводу злокачественных опухолей ЩЖ, несмотря на достигнутый прогресс в лечении данной патологии, остается высокой [6], причем они нередко выявляются при рецидивах узлового зоба, аутоиммунного тиреоидита, диффузного токсического зоба.

Рецидивом РЩЖ по современным классификациям принято считать метастазы РЩЖ в регионарных лимфатических узлах — регионарный рецидив, а также опухолевый процесс в оставшейся ткани ЩЖ или ее ложе — местный рецидив, выявленные через 1 год после первичного хирургического лечения, и отдаленные метастазы РЩЖ, обнаруженные через 1—2 года после первичной операции.

Различные авторы приводят частоту возникновения рецидива РЩЖ от 1 до 50% случаев [7—12].

В большинстве случаев больные длительно не обращаются к врачу, так как опухоль не вызывает субъективно ощущаемых нарушений или же при обращении к врачу диагноз рецидива в течение длительного времени не ставится, а прощупываемое на шее уплотнение трактуется как рубцовое или как гиперплазия оставшейся части ЩЖ. Ограничения клинической диагностики рецидивных опухолей обусловлены развитием резко выраженных фиброзных изменений в области шеи после операций на ЩЖ. При пальпаторном исследовании ложа удаленной ЩЖ или оставшейся ее части установить характер определяемого на ощупь уплотнения затруднительно [13]. И только начинающийся рост уплотнения в области ЩЖ с симптомами компрессии дыхательных, а затем и пищеварительных путей заставляет пациента обратиться к врачу, а врача прибегнуть к различным диагностическим процедурам и поставить правильный диагноз.

Поэтому у больных, оперированных по поводу РЩЖ, необходимо тщательно и в течение длительного времени следить за состоянием области ЩЖ, зон регионарного метастазирования, а также внутренних органов (легкие, кости).

Особое значение в динамическом наблюдении больных РЩЖ, по мнению большинства авторов, имеет ультразвуковая диагностика (УЗД), считающаяся методом выбора при решении вопроса о развитии рецидива после хирургического лечения, о степени местной распространенности процесса, наличии лимфогенного метастазирования, а также для выявления послеоперационных осложнений и определения объема ранее проведенного хирургического вмешательства [2; 7; 10; 13—19].

Контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится в следующих случаях:

- в течение 5 лет после курса лечения — через каждые 6 мес;
- в последующие годы (в отсутствие рецидива) — 1 раз в год пожизненно [9]; некоторые авторы рекомендуют проводить контрольные обследования еще реже: в течение первых 5 лет — 1 раз в год, в дальнейшем промежутки могут увеличиваться [20].

Цели нашей работы были следующими: 1) повышение качества УЗД и определение информативности ее различных методик в комплексной диагностике местных и

регионарных рецидивов РЩЖ путем разработки их ультразвуковой семиотики в В-режиме и с использованием доплерографии, определения возможности дифференциальной диагностики послеоперационных изменений в ложе удаленной ЩЖ и рецидивов заболевания; 2) оценка возможностей 3D-реконструкции изображения в определении взаимоотношения патологических образований с окружающими структурами; 3) определение основных критериев соноэластографии в диагностике рецидивов РЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное ультразвуковое исследование проводили на аппаратах экспертного класса «Siemens Antares» и «Siemens Acuson S 2000» с использованием мультислотных датчиков 3—5 МГц, 4—7,5 МГц, 9—13 МГц в В-режиме и методик цветового и энергетического доплерографического кодирования (ЦДК и ЭДК), 3D-реконструкции изображения, соноэластографии в черно-белом и цветном кодировании. Для улучшения качества ультразвукового изображения в ряде случаев применяли методику тканевой гармоник (ТНГ), а также методику панорамного сканирования (Sie Scape) для увеличения площади сканирования.

Перед исследованием как ЩЖ, так и ее ложа, а также лимфатических узлов шеи и верхнего средостения специальная подготовка не требовалась.

Пациент находился на кушетке в положении лежа на спине, для лучшего доступа ко всем отделам шеи под плечевой пояс или шею ему подкладывали валик. Исследование шеи проводили с двух сторон, для чего пациент поворачивал голову на бок, противоположный исследуемому, а для исследования передних отделов шеи держал голову прямо, несколько запрокидывая ее назад.

Исследование проводили полипозиционно и полипроекционно в поперечной, продольной и косой плоскостях от верхней апертуры грудной клетки снизу до уровня нижней челюсти сверху и наружных границ бокового треугольника шеи латерально.

Основными критериями, которые мы оценивали при исследовании в В-режиме, были следующие:

- наличие оставшейся ткани ЩЖ (ее расположение, размеры, контуры, структура, интенсивность отражений, форма);
- наличие объемного образования в ложе удаленной ЩЖ или в ее оставшейся ткани (его расположение, размеры, границы, контуры, наличие кальцинатов и жидкостных участков, структура, интенсивность отражений);
- состояние лимфатических узлов по ходу сосудов шеи и в паратрахеальной клетчатке (структура, форма, интенсивность отражений, их размеры);
- взаимоотношение выявленного объемного образования или патологически измененных лимфатических узлов с окружающими структурами (сосудами, трахеей, пищеводом, мышцами).

На основании выявленных в В-режиме изменений на шее были разработаны семиотические признаки местных и регионарных рецидивов РЩЖ.

В выявленных в В-режиме местных рецидивах и метастатически измененных лимфатических узлах при ЦДК

и ЭДК определяли сосуды в структуре узлов и по периферии, характер сосудистого рисунка и тип кровотока в них.

Для оценки выявленных в режимах ЦДК и ЭДК сосудов в структуре рецидивов РЩЖ были построены изображения в трехмерном режиме, в результате исследования которых выявлялись патологические изменения сосудистого рисунка, нарушения хода сосудов, что имело значение в дифференциальной диагностике рецидивов и послеоперационных изменений в зоне хирургического вмешательства.

Необходимой частью данного исследования было определение взаимоотношения рецидивных образований с прилегающими сосудами (внутренней яремной веной, сонными артериями — общей, наружной, внутренней). Для этого оценивали объемные изображения сосудистого русла и рецидивов (3D-реконструкция изображения), построенные на основе данных В-режима при использовании ЭДК, которое обладает наибольшей чувствительностью к потокам низкой интенсивности, в отличие от ЦДК. Кроме того, было оценено распространение опухолевого процесса на трахею путем формирования необходимых срезов в различных плоскостях, ротации полученных изображений.

Исследование ложа ЩЖ и регионарного лимфоколлектора с использованием соноэластографии проводили в двух режимах: черно-белом кодировании и цветовом кодировании. Выявленные в В-режиме изменения подвергали оценке путем определения их эластичности. Окрашивание в черный или красный цвет соответствовало повышенной жесткости образования, что является косвенным признаком его злокачественности и, соответственно, подтверждает диагноз рецидива РЩЖ, предположенного при исследовании в режиме серой шкалы. Выявленные образования, которые окрашивались в другие цвета спектра (в основном зеленый, желтый и синий, а также белый), напротив, свидетельствовали о доброкачественном характере обнаруженных изменений — реактивной гиперплазии лимфатических узлов, гранулемах и других послеоперационных изменениях. Не дифференцируемые от окружающих тканей изменения расценивались как участки фиброза и неизмененные лимфатические узлы малого размера.

Нами было проведено ультразвуковое исследование у 220 пациентов, оперированных по поводу РЩЖ. У 47 из них были выявлены местные или регионарные рецидивы, которые и рассматриваются в данной статье. Распределение по полу и возрасту было следующим: 35 женщин и 12 мужчин в возрасте от 20 лет до 81 года, у которых диагноз РЩЖ и его рецидива был верифицирован на основе результатов цитологических и гистологических исследований. В 85% случаев гистологическая структура рецидива была представлена папиллярной карциномой, в 8,5% — медулярным раком, в оставшихся 6,4% — фолликулярным раком.

У 10 (21%) больных был выявлен местный рецидив в ложе удаленной ЩЖ или в ее оставшейся ткани, у 22 (47%) — метастазы в лимфатических узлах шеи. У 15 (32%) больных наблюдалась комбинация местного рецидива с метастазами в лимфатических узлах шеи. Всего нами были оценены 25 пациентов с местными рецидива-

ми и 37 пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов.

Местные рецидивы в 98% случаев были солитарными и выявлялись на стороне первичного поражения у 16 (61%) больных, в противоположной доле — у 10 (38%). Так как в нашем исследовании у одного пациента было выявлено два местных рецидива (по одному в ложе удаленной доли и в ткани оставшейся доли), то описываемые далее признаки местных рецидивов рассчитаны на 26 случаев. В 2 (8%) случаях было выявлено распространение рецидива за грудину, в верхнее средостение. У 5 (19%) больных нами было отмечено прорастание трахеи выявленным патологическим образованием, что было подтверждено в ходе дальнейшего хирургического вмешательства или же на дооперационном этапе при фиброскопии (рис. 1). В одном (4%) случае местный рецидив тесно прилегал к сосудам шеи (внутренней яремной вене и общей сонной артерии). Размер описанных нами местных рецидивов составил от 0,5 до 5,5 см.

Регионарные рецидивы были представлены метастазами в лимфатических узлах по ходу сосудов шеи (нижними, средними и верхними глубокими яремными) — 26 случаев, в подчелюстных лимфатических узлах — 3 случая и в пара- и претрахеальных лимфатических узлах — 20 случаев (рис. 2). Поскольку у отдельных пациентов поражение лимфатических узлов было множественным и метастазы выявлены в нескольких группах лимфатических узлов одновременно, общее количество оцененных нами регионарных рецидивов составило 49. Во всех случаях отмечалось поражение не более 4 лимфатических узлов у одного пациента.

В 3 (6%) случаях пораженные пара- и претрахеальные лимфатические узлы распространялись в верхнее



Рисунок 1. Местный рецидив РЩЖ, прорастание стенки трахеи (В-режим).



Рисунок 2. Метастатически измененные паратрахеальные лимфатические узлы (В-режим).

средостение, в 3 (6%) случаях тесно прилежали к сосудам шеи (внутренней яремной вене, общей сонной артерии) (рис. 3). У большинства больных метастазы были представлены отдельными лимфатическими узлами, однако в 3 (6%) случаях образовывали конгломерат. Размер ре-



Рисунок 3. Опухолевый конгломерат, тесно прилегающий к внутренней яремной вене (В-режим).

гионарных рецидивов, выявленных при УЗИ, колебался от 0,3 до 3,5 см, а размер конгломератов достигал 12,3 см.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов оценки описанной нами при исследовании ультразвуковой картины выявленных рецидивов был выделен ряд признаков, характерных для местных и регионарных рецидивов РЦЖ.

В большем числе случаев для местных рецидивов в В-режиме были характерны следующие признаки:

- неровные контуры образования — 17 (65%);
- неоднородная структура образования — 15 (58%);
- нечеткие границы образования — 14 (54%);
- пониженная интенсивность отражений — 13 (50%).

Наличие кальцинатов и гиперэхогенных включений встречалось лишь в 11 (42%) случаях.

В режимах ЦДК и ЭДК наблюдался патологический кровоток в образовании — 15 (58%): единичные сосуды в структуре — в 7 (27%) случаях и множественные сосуды в структуре и по периферии — в 8 (31%).

Венозный тип кровотока был отмечен в 73% случаев.

Для регионарных рецидивов в В-режиме наиболее характерным признаком явилась неоднородная структура лимфатического узла — 31 (63%) случай и чуть меньше половины описанных лимфатических узлов имели пониженную интенсивность отражений — 23 (47%). Другие признаки встречались реже — примерно в $1/3$ случаев:

- неровные контуры метастатически измененного лимфатического узла — 18 (37%);
- нечеткие границы лимфатического узла — 17 (35%);
- наличие гиперэхогенных включений или кальцинатов — 17 (35%).

Необходимо отметить, что во всех измененных лимфатических узлах их внутренняя структура была полностью изменена — разделения на корковый слой и средостение не сохранялось ни в одном случае.

В режимах ЦДК и ЭДК наблюдался патологический кровоток в лимфатических узлах — 36 (73%): единичные сосуды в структуре — 18 (37%) или множественные сосуды в структуре и по периферии — 18 (37%).

Венозный тип кровотока наблюдался, как и в местных рецидивах, в 82% случаев.

При помощи 3D-реконструкции изображения нами планировалось в первую очередь оценить распространение на окружающие структуры (трахею, сосуды).

Как указывалось выше, при исследовании в В-режиме было заподозрено прорастание стенки трахеи рецидивной опухолью, что затем было подтверждено результатами фиброскопии и данными, полученными при хирургическом вмешательстве. Однако в режиме 3D-реконструкции полученного изображения во всех 5 случаях отчетливых признаков прорастания трахеи не выявлено. Это, возможно, связано с наличием артефактов от воздуха в трахее, который препятствует распространению ультразвуковой волны, что затрудняет построение ее полноценного объемного изображения и, соответственно, оценку ее взаимосвязи с выявленными рецидивами.

Использование 3D-реконструкции изображения в сочетании с ЭДК было более информативным. Эта методика позволила оценить взаимоотношение сосудов шеи

и тесно прилегающих к ним рецидивов, что описывалось в В-режиме. Во всех случаях построение объемного изображения внутренней яремной вены, общей сонной артерии и прилегающего к ним образования позволило выявить интактность стенок сосудов и исключить сосудистую инвазию.

В режиме 3D-реконструкции изображения с применением ЭДК был обнаружен патологический сосудистый рисунок — извилистый, неправильный и прерывистый ход сосудов в рецидивах:

- местные рецидивы — в 17 (65%) случаях;
- регионарные рецидивы — в 36 (73%) случаях, что подтверждало злокачественную природу описываемых образований (рис. 4).

В нашем исследовании в 4 случаях было дано ложноотрицательное заключение. При ретротрахеальном расположении рецидива (один случай) и парафарингеальном расположении рецидива (один случай) при УЗИ никаких изменений, соответствующих рецидиву, выявлено не было, что обусловлено недоступностью для визуализации данных областей.

У одного пациента тонкостенное образование жидкостной структуры со взвесью в подчелюстной области было ошибочно расценено как боковая киста шеи, однако при гистологическом исследовании послеоперационного материала был установлен диагноз рецидива папиллярного РЩЖ в подчелюстном лимфатическом узле.

В одном случае узловое образование гипозоногенной структуры с усиленным кровотоком и нечеткими контурами в проекции подчелюстной слюнной железы трактовалось нами как новообразование самой слюнной железы, однако при гистологическом исследовании был выявлен метастаз папиллярного рака в лимфатическом

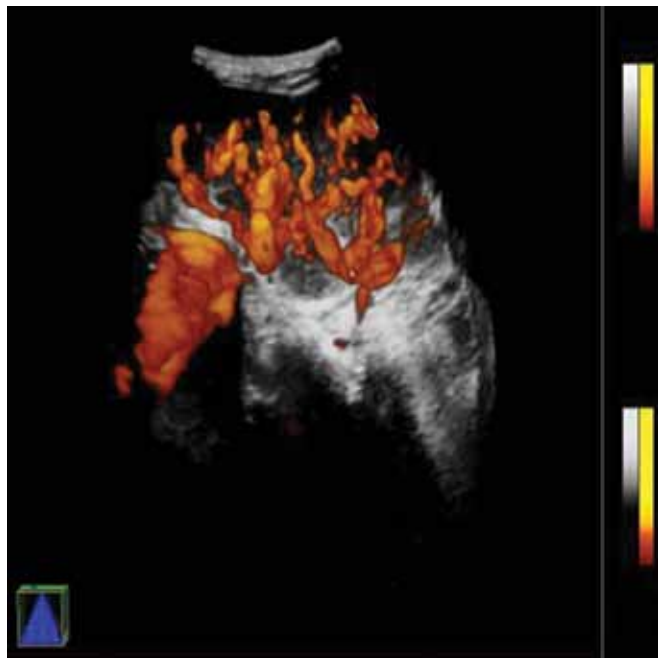


Рисунок 4. Конгломерат метастатически измененных паратрахеальных лимфатических узлов (3D-реконструкция изображения и ЭДК).

узле, прилежащий к подчелюстной слюнной железе (рис. 5).

Ложноположительные результаты получены в нашем исследовании у 17 пациентов. Послеоперационные изменения в зоне предыдущего хирургического вмешательства в 6 случаях имитировали рецидив. Так, участки фиброза в ложе удаленной ЩЖ (у 3 пациентов) и послеоперационные гранулемы (у 3 пациентов) были ошибочно приняты нами за местный рецидив и метастатически измененные лимфатические узлы. Участки фиброза имели преимущественно гиперэхогенную структуру и неправильную форму, на этом фоне визуализировались единичные сосуды. Гранулемы были представлены округлыми образованиями неоднородной структуры, с единичными сосудами по периферии и в структуре, что позволило предположить рецидив.

У 2 пациентов гиперплазия парацитовидных желез была расценена как метастазы в паратрахеальных лимфатических узлах: паратрахеально определялись округлые образования гипозоногенной структуры диаметром менее 0,4 см.

Гиперплазированные лимфатические узлы ($n = 5$) реактивного характера были приняты за метастатически измененные за счет выраженной неоднородности структуры, усиленного кровотока во всех узлах (рис. 6).

В 2 случаях хронического тиреоидита с разрастанием ткани ранее резецированной ЩЖ нами было дано заключение о наличии патологического образования в ложе ЩЖ — местного рецидива.

Доброкачественное узловое образование оставшейся ткани ЩЖ у одного больного имело характерные для рецидива ультразвуковые признаки: неровные контуры, неоднородную структуру, нечеткие границы, понижен-



Рисунок 5. Ложноотрицательный результат: метастаз папиллярного РЩЖ, представленный узловым образованием в подчелюстной слюнной железе (ЭДК).

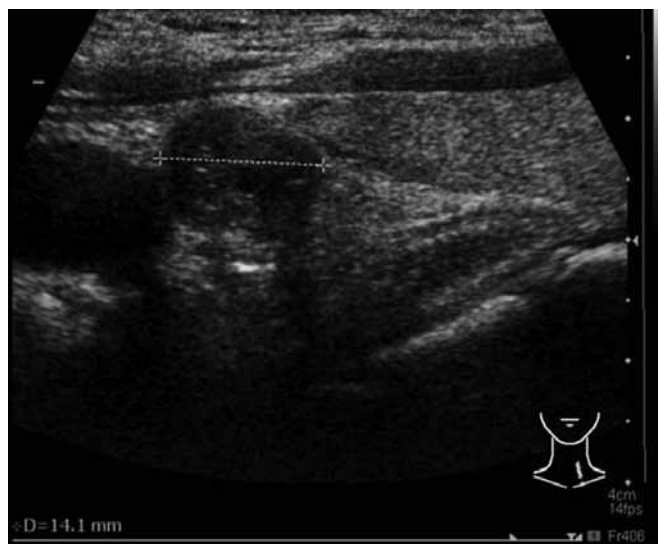


Рисунок 6. Ложноположительный результат: реактивная гиперплазия лимфатического узла (В-режим).

ную интенсивность отражений и патологический кровоток, что позволило нам ошибочно высказаться о злокачественном характере выявленного узла.

Следует отметить, что у одного пациента, ранее оперированного по поводу РЦЖ, за массивный рецидив в ложе удаленной ЩЖ с распространением на стенку трахеи и пищевода было принято злокачественное образование, исходящее из самого пищевода, что было определено лишь во время гистологического исследования удаленного материала, соответствовавшего разрастанию плоскоклеточного рака.

На основании полученных данных нами были определены показатели информативности УЗД в выявлении рецидивов РЦЖ с использованием перечисленных методов (см. таблицу).

Исследование в режиме соноэластографии было проведено у 15 пациентов с рецидивом РЦЖ. При этом было выявлено 9 местных рецидивов: 5 в ложе удаленной ЩЖ и 4 в оставшейся доле ЩЖ, а также 25 регионарных проявлений рецидива: 13 метастазов в паратрахеальных лимфатических узлах и 12 метастазов в глубоких яремных лимфатических узлах.

В черно-белом кодировании соноэластографическими характеристиками местных рецидивов были:

Таблица

Показатели информативности УЗД в выявлении рецидивов РЦЖ, %

Показатель	Местный рецидив	Регионарный рецидив
Чувствительность	96,1	94,2
Специфичность	95,9	91,7
Точность	95,9	92,5

- черный цвет окрашивания — 9 (100%);
- участки белого цвета в структуре — 1 (11%), которые соответствовали жидкостным участкам, выявленным в В-режиме;
- нечеткие контуры — 2 (22%).

Регионарные рецидивы РЦЖ в паратрахеальных лимфатических узлах в черно-белом кодировании характеризовались черным цветом окрашивания — 12 (92%) (рис. 7).

Регионарные рецидивы РЦЖ в глубоких яремных лимфатических узлах имели следующие признаки:

- черный цвет окрашивания — 10 (83%);
- капсула белого цвета — 4 (33%);
- середина узла белого цвета — 1 (8%);
- неоднородная структура — 1 (8%);
- нечеткие контуры — 1 (8%).

В цветном кодировании были выявлены следующие признаки местных рецидивов РЦЖ:

- красный цвет окрашивания — 7 (78%) и 1 (11%) вместе со всей долей ЩЖ на фоне аутоиммунного тиреоидита;
- мозаичное окрашивание — 1 (11%);
- капсула желто-зеленого цвета — 2 (22%);
- включения синего цвета — 1 (11%);
- нечеткие контуры — 2 (22%).

Регионарные рецидивы РЦЖ в паратрахеальных лимфатических узлах имели:

- красный цвет окрашивания — 9 (69%);
- красный цвет коркового слоя, синий цвет средостения — 1 (8%);
- включения синего цвета — 1 (8%), что соответствовало жидкостным участкам в структуре.

Соноэластографическими характеристиками регионарных рецидивов глубоких яремных лимфатических узлов были следующие:

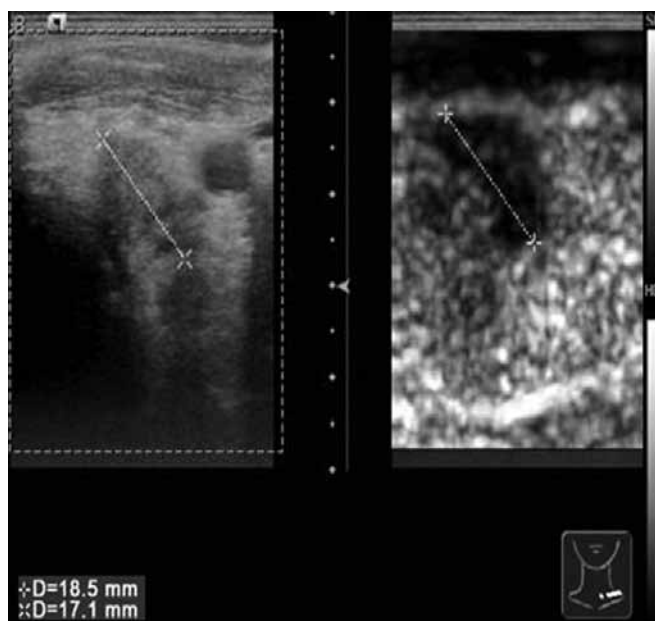


Рисунок 7. Метастаз РЦЖ в паратрахеальном лимфатическом узле (соноэластография, черно-белое кодирование).

- красный цвет окрашивания — 10 (83%);
- мозаичное окрашивание — 1 (8%);
- капсула желто-зеленого цвета — 1 (8%);
- неоднородная структура — 4 (33%).

Необходимо отметить, что в 97% наблюдений размер рецидива РЩЖ в В-режиме соответствовал размеру рецидива при соноэластографии. И лишь в 3% наблюдений размер рецидива РЩЖ при соноэластографии был больше размера рецидива в В-режиме, что, вероятнее всего, свидетельствует об инфильтрации окружающей рецидив ткани, которая не может быть визуализирована при использовании только В-режима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗД имеет явные преимущества перед другими диагностическими методами в выявлении рецидивов РЩЖ, так как является неинвазивным, относительно простым и недорогим, доступным методом без лучевой нагрузки, противопоказаний и осложнений, не требующим специальной подготовки (при исследовании ЩЖ), больших затрат времени, достаточно дешевым в эксплуатации. Комплексное УЗИ с применением всех описанных современных методик способствует выявлению мелких патологических образований (от 0,3 см), дает возможность определить их локализацию и мультифокальность, используется в реальном времени. Метод позволяет проводить исследования в любой плоскости, при любом положении тела, многократно, предоставляя возможность для динамического наблюдения, а также пункционных вмешательств, причем без ограничений для использования УЗД у детей, беременных и при приеме препаратов, блокирующих функцию ЩЖ, обладая высокой информативностью в исследовании пациентов с рецидивами РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова Г. В., Грецова О. П., Харченко Н. В. Злокачественные новообразования щитовидной железы в России (1989—2005 гг.) // Матер. межрегион. конф. с междунар. участием, г. Екатеринбург 5—7 апр. 2007. — С. 224—225.
2. Севковский Я. И. Индивидуальное прогнозирование результатов лечения больных раком щитовидной железы: Дис... канд. мед. наук. — Минск, 1993. — 173 с.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (прил. 1). — С. 56.
4. Новожилова Е. Н. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы: Дис... канд. мед. наук. — М., 1998. — 128 с.
5. Бронштейн М. Э. Рак щитовидной железы // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 6. — С. 33—37.

6. Удодиков А. Н. Новые заболевания тиреоидного остатка. Хирургические аспекты: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Кемерово, 2004. — 26 с.
7. Анохин Б. М. Клиника, диагностика и лечение больных с неадекватными операциями и рецидивами рака щитовидной железы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 28 с.
8. Повторные операции у больных раком щитовидной железы / Блувштейн Г. А., Скопец М. Д., Раскин М. А., Еременко С. М. // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей головы и шеи / Под ред. Ольшанской В. О. — М., 1991. — С. 129—130.
9. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению / Румянцев П. О., Ильин А. А., Румянцева У. В., Саенко В. А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с.
10. Johnson N. A., Tublin M. E. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology*. — 2008. — Vol. 249, N 2. — P. 429—444.
11. Stokkel M. P., Duchateau C. S., Dragoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2006. — Vol. 50, N 1. — P. 78—87.
12. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma / Frilling A., Gørges R., Tecklenborg K., Gassmann P., Bockhorn M., Clausen M., Broelsch C. E. // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128, N 6. — P. 1067—1074.
13. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / Цыб А. Ф., Паршин В. С., Нестайко Г. В., Ямасита С. — М.: Медицина, 1997. — 332 с.
14. Sheth S., Hamper U. M. Role of sonography after total thyroidectomy for thyroid cancer // *Ultrasound Q*. — 2008. — Vol. 24, N 3. — P. 147—154.
15. Postsurgical diagnostic evaluation of patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, iodine-131 scintigraphy and PET with fluorine-18 fluorodeoxyglucose / Caleo O., Maurea S., Klain M., Salvatore B., Storto G., Mancini M., Pace L., Salvatore M. // *Radiol. Med.* — 2008. — Vol. 113, N 2. — P. 278—288.
16. Camargo R. Y., Tomimori E. K. Usefulness of ultrasound in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid carcinoma // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 51, N 5. — P. 783—792.
17. Watkinson J. C., Franklyn J. A., Olliff J. F. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. — 2006. — Vol. 16, N 2. — P. 187—194.
18. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma / Franceschi M., Kusić Z., Franceschi D., Lukinac L., Rončević S. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, N 3. — P. 446—451.
19. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan / Rubello D., Saladini G., Carpi A., Casara D. // *Biomed. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 54, N 6. — P. 337—344.
20. Родичев А. А. Наблюдение больных дифференцированным раком щитовидной железы после завершения комбинированного лечения / Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Междунар. науч. Форум, С.-Пб. 12—13 июня 2009. — С. 107.

Поступила 21.02.2011

*Olga Vasilievna Bochkareva¹, Galina Timofeyevna Sinyukova²,
Lyudmila Alexandrovna Kostyakova³, Irina Alexeyevna Pilipchuk⁴,
Vasiliy Tamazievich Tsiklauri⁵*

CONTEMPORARY POTENTIALS OF ULTRASOUND DIAGNOSIS OF LOCAL AND REGIONAL RECURRENCE OF THYROID CANCER

¹ *Postgraduate Student, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

² *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional
Radiology, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

³ *MD, PhD, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

⁴ *MD, PhD, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

⁵ *Postgraduate Student, Upper Respiratory and Digestive Tract Tumor Unit, Head and Neck Tumor
Department, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Bochkareva Olga Vasilievna, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of
Radiation Diagnosis and Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF); e-mail: bochkareva@list.ru

A total of 220 patients underwent examination including B-mode imaging, color and energy Doppler coding, 3D image reconstruction and sonoelastography to assess potentials of ultrasound scan in the diagnosis of local and regional recurrence of thyroid cancer. The examination discovered 26 local recurrences and 49 cases of regional lymph node involvement. The following principal semiotic signs were identified — for local recurrence: uneven outline (65%), nonuniform structure (58%), unclear-cut boundaries (54%), decreased reflection intensity (50%), for regional recurrence: nonuniform structure (63%), decreased intensity (47%); 3D reconstruction discovered tortuous and discontinuous course of vessels in most recurrences; sonoelastography found dense tissue (black or red color) in most cases. Ultrasound scan using the above-mentioned techniques had high informative value with a sensitivity 96.1 and 94.2%, specificity 95.9 and 92.5%, and accuracy 95.9 and 91.7% for local and regional recurrences, respectively.

Key words: thyroid cancer recurrence, ultrasound diagnosis, B-mode, Doppler coding, sonoelastography.

Виктория Лаертовна Карапетян¹, Евгения Владиславовна Степанова²,
Анатолий Юрьевич Барышников³, Сега Овиковна Никогосян⁴,
Виктор Васильевич Кузнецов⁵

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАКА ЯИЧНИКОВ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ

¹ Соискатель, отделение онкогинекологии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной диагностики
и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение онкогинекологии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение онкогинекологии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение онкогинекологии;
Виктория Лаертовна Карапетян; e-mail: viktoriyadoc@gmail.com

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников — одна из основных причин смертности среди женщин. Расширение знаний о молекулярных маркерах и изучение их экспрессии поможет прогнозировать течение заболевания. Большое внимание уделяется изучению степени амплификации генов и экспрессии соответствующих рецепторов и белков, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. Характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственного лечения. Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли у 48 больных злокачественными эпителиальными новообразованиями яичников было проведено изучение экспрессии белков p53, Ki-67 и VEGF. Показано, что у больных с высокой экспрессией p53-mut, Ki-67 и VEGF в первичной опухоли прогноз при раке яичников ранних стадий неблагоприятный.

Ключевые слова: рак яичников, белки p53-mut, Ki-67 и VEGF, прогноз заболевания.

Злокачественные опухоли яичников — одна из актуальных проблем в клинической онкологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 192 тыс. новых случаев рака яичников (РЯ) и более 114 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. В России ежегодно РЯ выявляют более чем у 11 тыс. женщин (10,17 случая на 100 тыс. женщин), стандартный показатель смертности составляет соответственно 7,3 тыс. на 100 тыс. Пятилетняя выживаемость больных этой категории не превышает 35% [1; 2].

Причиной высокой смертности больных со злокачественными опухолями яичников служит бессимптомное

течение заболевания на ранних стадиях, что приводит к позднему обращению больных к врачу и, следовательно, распознаванию заболевания на поздних стадиях [3; 4].

Одним из наиболее интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров. Определение различных маркеров в клетках опухоли может давать дополнительную информацию о биологической особенности опухоли. Большое внимание уделяется изучению маркеров, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. К ним относятся белки p53, Ki-67 и VEGF [5].

Центральную роль в развитии апоптоза играют ген — супрессор опухолевого роста и соответствующий ему белок p53 [6]. Мутации гена p53 — самое частое генетическое нарушение при развитии злокачественных опухолей. При РЯ, по данным различных исследовате-

лей, мутантный ген *p53* обнаруживается у 44—64% больных [7]. При I—II стадии РЯ мутантный ген *p53* выявляется значительно реже, чем при III—IV стадии (23 и 57% соответственно) [8].

Установлено также, что наиболее часто экспрессия мутантного гена *p53* наблюдается при серозной цистаденокарциноме (СЦАК) — 57,9%, сравнительно реже отмечается при эндометриоидной цистаденокарциноме (ЭЦАК) — 25,6% и муцинозной аденокарциноме (МЦАК) — 22% [9]. По данным многих авторов, высокая экспрессия белка *p53* коррелирует с общей выживаемостью [10].

Одним из молекулярных маркеров, характеризующих биологические свойства злокачественных новообразований, является так называемая пролиферативная активность (ПА) опухоли, о которой можно судить путем определения степени экспрессии негистонного белка (Ki-67). Экспрессия Ki-67 при РЯ выявлена в 98% случаев [11; 12]. Проллиферативный индекс Ki-67 при разных гистологических формах РЯ неодинаков. Сообщается о высоком индексе Ki-67 в ткани СЦАК (20,1%), в ткани ЭЦАК и МЦАК этот показатель составляет 12,2 и 5,7% соответственно [13; 14].

Имеются данные о самой низкой выживаемости больных при высоком индексе Ki-67 в ткани СЦАК [15].

Наиболее значимым стимулятором ангиогенеза опухоли является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Стимулируя образование новых сосудов, он обеспечивает дальнейший рост и развитие опухоли [16; 17].

Показано, что VEGF содержится в опухоли 97% больных РЯ, при этом у 56% больных экспрессия VEGF оценивается как выраженная [18]. Имеется прямая корреляция между частотой экспрессии VEGF и стадией болезни (при III стадии он выявляется у 41,4% больных, при I—II стадии — у 13,5%) [19]. Соотношение экспрессии VEGF в первичной опухоли и метастатической опухоли имеет прогностическое значение. Возврат болезни наступает гораздо быстрее в случаях, когда уровень экспрессии VEGF в метастазах выше, чем в ткани первичной опухоли [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения онкогинекологии (заведующий — проф., д. м. н. В. В. Кузнецов) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН совместно с лабораторией Института экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей (руководитель — проф., д. м. н. А. Ю. Барышников).

В исследование включены 48 больных РЯ I—II стадии, которые находились на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина. У всех больных методом иммуногистохимии была оценена экспрессия белков *p53* мутантного типа (*p53-mut*), Ki-67 и VEGF.

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему DAB + (ДАКО). Результаты окрашивания оценивали с применением светового микроскопа «Leica» (Германия)

под увеличением 10, 20 и 40. Для маркера оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток определяли в зонах, содержащих их максимальное количество.

В исследовании применяли следующие критерии оценки маркеров:

- 1) опухоль считали отрицательной по *p53*, если в ее ткани отсутствовала ядерная реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%, и положительной по *p53*, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток;
- 2) для оценки ПА опухоли подсчитывали количество Ki-67-положительных опухолевых клеток, приходящихся на 200—300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле: ПА = число Ki-67-положительных клеток × 100 / общее количество клеток;
- 3) опухоль считали отрицательной по VEGF, если в ее ткани отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%, и положительной по VEGF, если было окрашено более 25% опухолевых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспрессия мутантного гена *p53* выявлена в 16 из 48 (33,3%) наблюдений. Из них в 12 случаях новообразование имело строение СЦАК, в 3 — ЭЦАК и только в одном случае — МЦАК.

Средний уровень экспрессии *p53-mut* у больных с СЦАК составил $93,8 \pm 6,3\%$, у больных с ЭЦАК — $68,3 \pm 31,7\%$ и у одной пациентки с МЦАК — 100%. Экспрессия *p53* в опухолевой ткани выявлена у 46,1% больных с СЦАК, у 18,8% — с ЭЦАК и у 16,7% — с МЦАК ($p = 0,044$; рис. 1).

У пациенток, не имевших родов в анамнезе, экспрессия белка *p53-mut* в ткани опухоли наблюдалась в 11,1% случаев, у рожавших хотя бы один раз — в 39,4% ($p = 0,041$).

У больных с высокой (G1) степенью дифференцировки опухоли экспрессия белка *p53* в опухолевых клетках отмечена в 25% случаев, с умеренной (G2) — в 36,4%, с низкой (G3) — в 35,3% ($p > 0,05$).

Анализ отдаленных результатов лечения больных РЯ I—II стадии в зависимости от экспрессии *p53-mut* в ткани опухоли показал, что при наличии *p53* все больные умерли в течение первых 6 лет, тогда как 85% пациенток без экспрессии белка пережили 10-летний период после лечения ($p > 0,05$; см. табл. 1). По данным анализа 5-летней безрецидивной выживаемости, в группе больных, у которых опухоль экспрессировала белок *p53*, выживаемость и медиана продолжительности жизни составили $39,5 \pm 14,8\%$ и $33,0 \pm 5,3$ мес соответственно, тогда как в группе больных без экспрессии белка *p53* выживаемость составила $77,9 \pm 10,0\%$, а медиана продолжительности жизни не была достигнута ($p = 0,0042$).

Белок Ki-67 выявлен во всех образцах опухолей. Из 48 образцов 26 составили образцы СЦАК, 16 — ЭЦАК и 6 — МЦАК. Уровень экспрессии маркера в образцах опухолевой ткани колебался от 1 до 90%. Содержание Ki-67-положительных клеток было достоверно выше в образцах СЦАК — 45% (по медиане — в 3,6 раза), чем в образцах ЭЦАК и МЦАК ($p = 0,04$). При этом содержа-

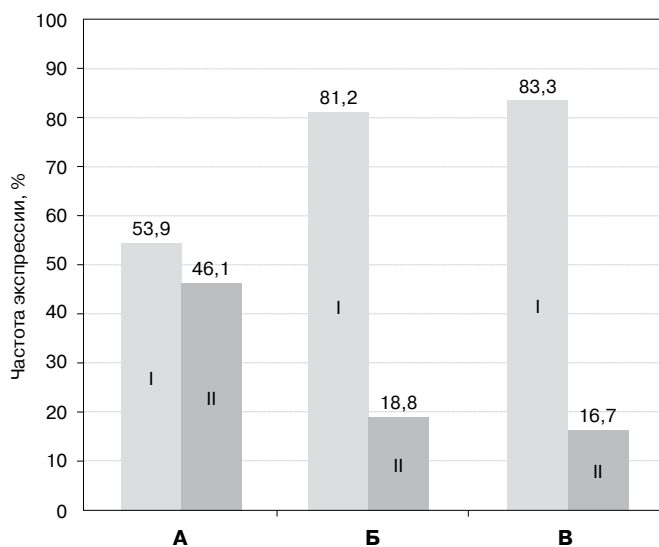


Рисунок 1. Частота экспрессии p53-mut в опухоли больных РЯ I—II стадии в зависимости от ее гистологического строения. I — экспрессия есть; II — экспрессии нет. А. СЦАК. Б. ЭЦАК. В. МЦАК.

ние маркера было практически одинаковым у больных как с ЭЦАК (12,5%), так и с МЦАК (12,5%; табл. 2).

Содержание Ki-67-положительных клеток в опухоли оказалось выше у больных РЯ I—II стадии, у которых помимо РЯ имелась миома матки (49,7 ± 7,0%) независимо от гистологического строения опухоли. В отсутствие миомы матки этот показатель составил всего 27,3 ± 5,1% (p = 0,01).

У больных с СЦАК содержание Ki-67 было минимальным при высокой степени дифференцировки (7,5 ± 2,5%), а при умеренной (49,2 ± 8,8%) и низкой (51,8 ± 8,9%) — было достоверно выше (p = 0,049).

Выявлена достоверная связь между уровнем (количеством Ki-67-положительных клеток) Ki-67 в ткани СЦАК и возрастом больных. Экспрессия Ki-67 в ткани опухолей была сравнительно низкая у больных молодого возраста и более выраженная у лиц в возрасте 62 лет и старше (r = 0,44; p = 0,026).

В то же время отмечена взаимосвязь между уровнем экспрессии белка Ki-67 и индексом массы тела у больных с ЭЦАК. Содержание белка Ki-67 в ткани опухоли было высоким у больных с низким индексом массы тела и, наоборот, низким при высоком индексе массы тела (r = -0,8; p = 0,001).

При умеренной и низкой степени дифференцировки опухоли высокий уровень CA-125 сопровождался высокой экспрессией белка Ki-67 (r = 0,31; p > 0,05).

Результаты оценки выживаемости больных в зависимости от экспрессии белка Ki-67 показали, что при экспрессии белка в опухоли от 50% и более только 1/3 пациенток пережили 10-летний срок, а медиана длительности жизни достигала 5,8 года. В то же время при Ki-67 менее 50% общая 10-летняя выживаемость больных РЯ составила 85,7%.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость по предложенному пороговому значению в группе больных с Ki-67 менее 50% составила 65,1 ± 10,9%, а в группе больных с Ki-67 от 50% и более — 58,4 ± 16,3%.

Белок VEGF выявлен в 41 (85,4%) случае. Из них в 22 случаях новообразование имело строение СЦАК, в 15 случаях — ЭЦАК и в 4 случаях — МЦАК. При этом в 72,9% случаев содержание белка VEGF было высоким (80—100%). В среднем содержание VEGF-положительных клеток было примерно одинаковым во всех группах и составило 91,8 ± 4,1% в группе больных с СЦАК, 98,3 ± 1,7% — с ЭЦАК и 92,5 ± 7,5% — с МЦАК.

Частота выявления VEGF составила 84,6% у больных с СЦАК, 93,8% — у больных с ЭЦАК и 66,7% — у больных с МЦАК (p > 0,05; рис. 2).

Экспрессия VEGF наблюдалась также на эндотелиальных клетках сосудов опухолевой ткани.

Степень экспрессии белка VEGF при Ia и Ib стадиях составила 91 ± 4,5%, при Ic стадии — 93,1 ± 4,5% и заметно повышалась при IIa—IIc стадиях — 100% (p > 0,05).

Содержание VEGF-положительных опухолевых клеток в группе больных, у которых помимо РЯ была миома матки, достоверно выше, чем у больных без миомы (98,1 ± 1,9 и 86,8 ± 5,6% соответственно; p = 0,026).

Сочетанная экспрессия белков VEGF и p53 выявлена в опухоли в 34,6% случаев у больных с СЦАК и в 2—3 раза реже у больных с ЭЦАК и с МЦАК (12,6 и 16,7% соответственно; p = 0,03).

Анализ отдаленных результатов лечения больных РЯ I—II стадии позволил выявить тенденцию к повышению выживаемости в случае экспрессии белка VEGF. В группе больных без экспрессии VEGF 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 75 ± 21,7%, у больных с экспрессией VEGF — 60,3 ± 10% (p > 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, экспрессия белков p53, Ki-67 и VEGF обнаружена в 33,3, 100 и 85,4% образцов независимо от гистологической структуры опухоли.

Таблица 1

Отдаленные результаты лечения больных РЯ I—II стадии в зависимости от экспрессии белка p53-mut в ткани опухолей

Экспрессия p53-mut	Абс. число	Медиана, мес	Выживаемость, %		
			3-летняя	5-летняя	10-летняя
Нет	32	Не достигнута	94,7 ± 5,1	85,3 ± 10,1	85,3 ± 10,1
Есть	16	69,0 ± 15,8	90,9 ± 8,7	72,7 ± 17,7	0

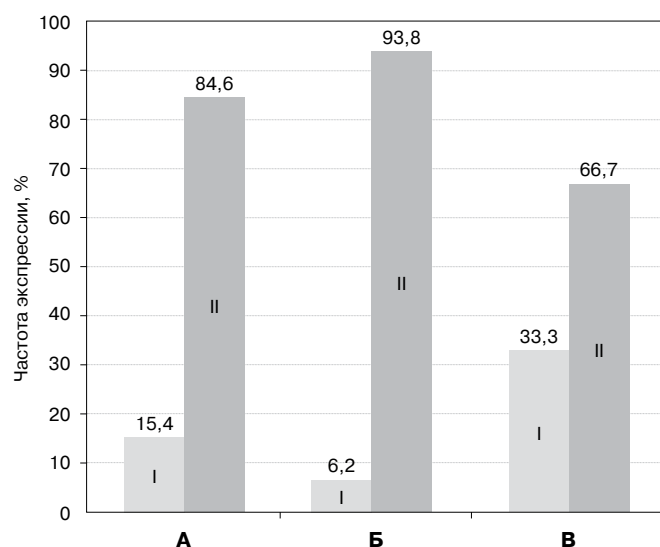


Рисунок 2. Частота экспрессии VEGF в опухоли больных РЯ I—II стадии в зависимости от ее гистологического строения. I — экспрессия есть; II — экспрессии нет. А. СЦАК. Б. ЭЦАК. В. МЦАК.

По данным нашего исследования, p53-mut экспрессировался клетками СЦАК почти в 3 раза чаще, чем клетками ЭЦАК и МЦАК. У рожавших пациенток экспрессия мутантного белка p53 в ткани опухоли наблюдается чаще, чем у нерожавших ($p = 0,041$).

Анализ отдаленных результатов лечения больных показал, что экспрессия p53-mut в ткани опухоли коррелирует с низкой 5-летней безрецидивной выживаемостью больных ($p = 0,0042$).

Экспрессия Ki-67 выявлена во всех исследованных образцах, и его содержание было достоверно выше у больных с СЦАК. Показано, что экспрессия белка Ki-67 коррелирует с возрастом больных с СЦАК ($r = 0,44$; $p = 0,026$). Экспрессия белка достоверно повышалась у больных с наличием в анамнезе миомы матки. Высокая экспрессия Ki-67 сопровождалась более низкой выживаемостью больных.

Экспрессия VEGF в ткани опухоли была высокой при IIa—IIc стадиях (до 100%). Содержание маркера было до-

стоверно выше в случаях наличия в анамнезе у больной миомы матки. Сочетанная экспрессия VEGF и p53 достоверно чаще встречалась при серозной форме рака.

Анализ оценки выживаемости больных в зависимости от экспрессии белка VEGF показал тенденцию к снижению данного показателя в случае экспрессии VEGF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление белков p53, Ki-67 и VEGF в опухолевых клетках больных РЯ начальных стадий имеет прогностическую значимость. Высокое содержание Ki-67 в ткани опухоли сопряжено с неблагоприятным прогнозом у больных, особенно при СЦАК начальных стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3 (прил. 1).
2. Урманчеева А. Ф., Мешкова И. Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практ. онкол. — 2000. — № 4. — С. 7—13.
3. Жордания К. И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников. // Современ. онкол. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 14—22.
4. Нечаева И. Д. Опухоли яичников. — М: Медицина, 1987. — С. 215.
5. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Рос. онкол. журн. — 1996. — № 1. — С. 58—61.
6. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 1. — С. 5—33.
7. Spontaneous apoptosis in ovarian carcinomas: a positive association with p53 gene mutation is dependent on growth fraction / Kupryjańczyk J., Dansonka-Mieszkowska A., Szymańska T., Karpińska G., Rembiszewska A., Rusin M., Konopiński R., Kraszewska E., Timorek A., Yandell D. W., Stelmachów J. // Br. J. Cancer (Scotland). — 2000. — Vol. 82. — P. 579—583.
8. p53 overexpression is associated with cytoreduction and response to chemotherapy in ovarian cancer / Ferrandina G., Fagotti A., Salerno M. G., Natali P. G., Mottolise M., Maneschi F., De Pasqua A., Benedetti-Panici P., Mancuso S., Scambia G. // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81. — P. 733—740.
9. p53 and mdm2 as prognostic indicators in patients with epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis / Dogan E., Saygili U., Tuna B., Gol M., Gürel D., Acar B., Koyuncuoglu M. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 97, N 1. — P. 46—52.
10. Apoptosis in epithelial ovarian tumors Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and

Таблица 2

Экспрессия Ki-67 в опухоли больных РЯ I—II стадии в зависимости от гистологической формы опухоли^a

Гистологическая форма опухоли	Число образцов	Среднее содержание клеток, экспрессирующих Ki-67, %	Медиана содержания клеток, экспрессирующих Ki-67, %
СЦАК	26	43,8 ± 5,9	45,0
ЭЦАК	16	23,4 ± 5,8	12,5
МЦАК	6	25,8 ± 13,5	12,5
Всего	48	29,2 ± 5,7	23,7

^a Различия между СЦАК и ЭЦАК, СЦАК и МЦАК статистически значимы ($p = 0,04$).

bax) / de la Torre F. J., Garcia A., Gil-Moreno A., Planaguma J., Reventos J., Ramón y Cajal S., Xercavins J. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2007. — Vol. 130, N 1. — P. 121—128.

11. Clinical significance of catenin/collagen IV, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer / Anttila M., Kosma V. M., Ji H., Wei-Ling X., Puolakka J., Juhola M., Saarikoski S., Syrjänen K. // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 2591—2600.

12. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in patients with advanced ovarian carcinoma / Khouja M. H., Baeke-landt M., Nesland J. M., Holm R. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2007. — Vol. 26, N 4. — P. 418—425.

13. Expression of cell cycle regulatory proteins in ovaries prophylactically removed from Jewish Ashkenazi BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: correlation with histopathology / Kerner R., Sabo E., Gershoni-Baruch R., Beck D., Ben-Izhak O. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 2. — P. 367—375.

14. The impact of c-kit and Ki-67 expression on patients prognosis in advanced ovarian serous carcinoma / Khalifeh I., Munkarah A. R., Schimp V., Morris R., Lawrence W. D., Ali-Fehmi R. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2005. — Vol. 24, N 3. — P. 228—234.

15. Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies / Köbel M., Kalloger S. E., Boyd N., McKinney S., Mehl E., Palmer C., Leung S., Bowen N. J., Ionescu D. N., Raj-

put A., Prentice L. M., Miller D., Santos J., Swenerton K., Gilks C. B., Huntsman D. // *PLoS Med.* — 2008. — Vol. 5, N 12. — P. 232.

16. Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo / Cao Y., Linden P., Farnebo J., Cao R., Eriksson A., Kumar V., Qi J. H., Claesson-Welsh L., Alitalo K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 14 389—14 394.

17. Ferrara N., Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 1359—1364.

18. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels / Yamamoto S., Konishi I., Mandai M., Kuroda H., Komatsu T., Nanbu K., Sakahara H., Mori T. // *Br. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 76. — P. 1221—1227.

19. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma / Paley P. J., Staskus K. A., Gebhard K., Mohanraj D., Twigg L. B., Carson L. F., Ramakrishnan S. // *Cancer Jul.* — 1997. — Vol. 80, N 1. — P. 98—106.

20. Clinical implications of expression of vascular endothelial growth factor in metastatic lesion of ovarian cancer / Fujimoto J., Sakaguchi H., Aoki I., Khatun S., Tamaya T. // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 85, N 3. — P. 313—316.

Поступила 19.01.2011

*Victoria Laertovna Karapetyan¹, Evgenia Vladislavovna Stepanova²,
Anatoliy Yurievich Baryshnikov³, Seda Ovikovna Nikogosyan⁴,
Victor Vasilievich Kuznetsov⁵*

MOLECULAR BIOLOGICAL FACTORS OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH EARLY OVARIAN CANCER

¹ Applicant, Oncogynecology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Tumor Experimental Diagnosis and Biotherapy Laboratory,
Experimental Diagnosis and Tumor Therapy Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Director, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Oncogynecology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Oncogynecology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Karapetyan Victoria Laertovna, Oncogynecology Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: viktoriyadoc@gmail.ru

Epithelial ovarian carcinoma is a main cause of death in women. Deeper insight in molecular markers and their expression helps to predict disease course. Investigators focus on study of gene amplification and expression of respective receptors and proteins involved in apoptosis, cell proliferation and angiogenesis. The molecular markers characterize biological behavior of each specific tumor and may therefore be useful in prognosis of disease outcome and selection of patient-tailored treatment. Study of p53, Ki-67 and VEGF expression in the primary was made by immunohistochemistry in 48 patients with epithelial ovarian carcinomas. Overexpression of p53, Ki-67 and VEGF in primary epithelial ovarian carcinoma was associated with poor prognosis.

Key words: ovarian cancer, proteins p53-mut, Ki-67 and VEGF, disease prognosis.

Алина Андреевна Коломейцева¹, Илья Михайлович Гагарин²,
Валерия Васильевна Мочальникова³, Наталья Николаевна Мазуренко⁴,
Вера Андреевна Горбунова⁵

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

¹Врач, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

²Аспирант, лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24, стр. 15)

³Врач, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴Профессор, г. б. н., заведующая, лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24, стр. 15)

⁵Профессор, г. м. н., заведующая, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии, Коломейцева Алина Андреевна;
e-mail: almed2002@mail.ru

Целью работы являлась оценка эффективности эрлотиниба и gefитиниба при НМРЛ в зависимости от мутаций генов *EGFR* и *KRAS*. В исследование включены 86 больных. Анализ мутаций в 19-м и 21-м экзонах *EGFR* и во 2-м экзоне *KRAS* проведен с помощью секвенирования. ДНК из опухолевой ткани получена путем микродиссекции архивных срезов биопсийного материала. Частота ремиссий составила 18,8% (при аденокарциноме — 25%, при плоскоклеточном раке — 3,8%; $p = 0,04$). Медиана времени до прогрессирования достигала 5,3 мес, медиана общей продолжительности жизни — 13,3 мес. Некурящие больные жили дольше, чем курильщики, — 19,4 и 6,4 мес соответственно ($p = 0,04$). Мутации в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* обнаружены в 31,6% случаев: делеции в 19-м экзоне (23,7%) и замены L858R в 21-м экзоне гена *EGFR* (7,9%). Мутации во 2-м экзоне гена *KRAS* обнаружены у 10,5% больных. Медиана времени до прогрессирования у больных с мутациями гена *EGFR* составила 13,8 мес, у больных без таковых — 2,7 мес ($p = 0,05$), медиана общей продолжительности жизни у больных с мутациями гена *EGFR* — 21,3 мес, без мутаций — 6,8 мес ($p = 0,5$). Ингибиторы тирозинкиназ обладают умеренной эффективностью при немелкоклеточном раке легкого, однако их назначение оправдано, главным образом, при мутациях гена *EGFR*.

Ключевые слова: ген *EGFR*, ген *KRAS*, эрлотиниб, gefитиниб, немелкоклеточный рак легкого.

Ежегодно в мире раком легкого (РЛ) заболевают 1—1,2 млн человек, и РЛ остается лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 63 тыс. новых случаев РЛ, что составляет в структуре заболеваемости у мужчин 22% и у женщин 4%. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% всех случаев РЛ [1; 2]. Высокая заболеваемость и смертность, а также большой процент больных

с диссеминированным опухолевым процессом обуславливают необходимость изучения и разработки новых схем и режимов лечения с применением современных противоопухолевых препаратов в различных комбинациях. В настоящее время химиотерапия на основе препаратов платины (цисплатин и карбоплатин) в комбинации с цитотоксическими препаратами третьего поколения (гемцитабин, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин) является стандартным подходом к лечению больных рецидивным и метастатическим НМРЛ, находящихся в удовлетворительном состоянии [3].

Дальнейшее улучшение результатов лечения распространенного НМРЛ стало возможным с развитием

молекулярной онкологии, изучением ключевых механизмов канцерогенеза и, как следствие, созданием новых препаратов, обладающих мощным терапевтическим потенциалом за счет избирательного повреждающего действия на опухолевую ткань и минимальной токсичности. Эффекты данных препаратов направлены на инактивацию рецепторов факторов роста с целью нарушения механизмов передачи ростового сигнала в опухоли, подавления пролиферации, дифференцировки и ангиогенеза [4].

Благодаря развитию молекулярно-генетических методов диагностики появилась возможность выявлять точки приложения (мишени) для лечения новыми противоопухолевыми препаратами, которые будут наиболее эффективны у конкретного больного, и максимально индивидуализировать терапевтический подход к лечению НМРЛ.

Открытие соматических мутаций гена *EGFR* явилось ключевым моментом в разработке стратегии лечения НМРЛ и привело к появлению нового молекулярного показателя чувствительности опухоли легкого к ингибиторам тирозинкиназ (ИТ). Хотя в настоящее время известно о многих мутациях гена рецептора, лишь часть из них ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам *EGFR*. В мае 2004 г. две группы исследователей сообщили, что практически у всех пациентов, получающих эффект от лечения gefитинибом, были обнаружены мутации гена *EGFR* в ткани опухоли. Впоследствии исследователи из Нью-Йорка также обнаружили мутации гена *EGFR* в опухолях у пациентов, которые успешно лечились gefитинибом и эрлотинибом [5]. Полученные результаты спровоцировали целую волну фундаментальных исследований с ингибиторами гена *EGFR*. Самыми частыми мутациями гена *EGFR*, связанными с чувствительностью к ИТ и составляющими 85—90% всех мутаций, являются делеции аминокислот Glu-746 — Ala-750 в 19-м экзоне (60% всех мутаций) и точечная мутация L858R в 21-м экзоне (25% всех мутаций) [6].

Целью нашей работы являлась оценка эффективности эрлотиниба и gefитиниба у больных распространенным НМРЛ в общей популяции и с наличием мутаций генов *EGFR* и *KRAS* в опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть

Клиническая часть исследования проводилась на базе отделения химиотерапии и отделения химиотерапии и комбинированных методов лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

В исследование включали больных неоперабельным или рецидивным НМРЛ, у которых отмечалось прогрессирование на фоне стандартных режимов химиотерапии первой и/или второй линии. Исключение составляли пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, у которых имелись противопоказания к традиционному лекарственному лечению. Таким больным ИТ назначали в качестве терапии первой линии.

В исследование были включены 86 больных с цитологически или морфологически подтвержденным НМРЛ. Все больные были разделены на 2 группы: получающие gefитиниб — 55 (64%) и получающие эрлотиниб — 31 (36%).

Генетическое тестирование

Генетические исследования проводили в лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Был выполнен анализ мутаций в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* и во 2-м экзоне гена *KRAS* у 38 пациентов с НМРЛ. Опухолевая ДНК была выделена путем микродиссекции архивных срезов биопсийного материала, полученного в ходе предшествующего хирургического вмешательства. Анализ мутаций проводили в полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 (О. Ю. Реброва, 2003). Достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 , в случае малых выборок рассчитывали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кривые выживаемости были построены по методу Каплана—Майера, для сравнения между группами использовали логранговый критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая часть

Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 1.

Средняя продолжительность лечения ИТ составила 7,8 мес. Расчеты эффективности проводили на всю группу больных в целом.

Всего было зарегистрировано 2 (2,3%) полные ремиссии и 14 (16,5%) частичных. Стабилизация болезни отмечена у 35 (41,2%) больных. Таким образом, общая эффективность лечения (полные и частичные ремиссии) составила 18,8%, контроль роста опухоли (полные и частичные ремиссии, стабилизация процесса) — 60%. Прогрессирование болезни на фоне лечения наблюдалось у 34 (40%) больных.

К моменту анализа прогрессирование было зарегистрировано у 74 больных, 63 умерли. Медиана времени до прогрессирования равнялась 5,3 мес, медиана общей продолжительности жизни — 13,3 мес. Годичная общая выживаемость составила 53%.

В работе был проведен анализ зависимости эффективности лечения, времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни от клинических факторов: анамнеза курения, пола и морфологического варианта опухоли (табл. 2).

Эффективность терапии не зависела от анамнеза курения ($p = 0,06$) и пола больных ($p = 0,1$). Влияние на непосредственный результат лечения оказал только морфологический тип опухоли. Оказалось, что у больных, чья опухоль была представлена аденокарциномой, эффективность лечения составила 25%, тогда как у больных плоскоклеточным РЛ — всего 3,8% ($p = 0,04$).

У некурящих больных показатели времени до прогрессирования были лучше, чем у курильщиков, — 8,2 и 3,9 мес ($p = 0,09$). Некурящие больные жили достоверно дольше, чем курильщики, — 19,4 и 6,4 мес соответственно ($p = 0,04$).

Была выявлена зависимость отдаленных результатов лечения от половой принадлежности больных. Медиана времени до прогрессирования у мужчин составила 3,2 мес, тогда как у женщин она достигла 8,5 мес

Таблица 1

Краткая характеристика больных (n = 86)

Характеристика	Абс. число	%
Препарат		
гефитиниб	55	64
эрлотиниб	31	36
Средний возраст, годы	60	—
Пол		
мужчины	56	65
женщины	30	35
Курение		
курильщики	30	35
некурящие	48	56
бывшие курильщики	8	9
Гистологический вариант опухоли		
аденокарцинома	60	70
плоскоклеточный рак	25	29
смешанный вариант	1	1
III и IV стадии заболевания	58	67
Прогрессирование заболевания после радикальных операций	28	33
Функциональный статус ECOG		
0/1	53	62
2	33	38
Линия лечения		
первая	5	6
вторая	45	52
третья и более	36	42

($p = 0,02$). Общая выживаемость составила 8,5 мес у мужчин и 21,5 мес — у женщин ($p = 0,03$). Морфологический

вариант опухоли не влиял на время до прогрессирования ($p = 0,9$) и выживаемость больных ($p = 0,2$).

Переносимость лечения оказалась удовлетворительной. Наиболее часто встречались кожная токсичность (63%) и диарея (17,4%). Кроме того, отмечались слабость (15,1%) и снижение аппетита (16,3%). Изменения кожи проявлялись ее сухостью, зудом, покраснением, сыпью. Кроме того, у одного пациента отмечено нечастое осложнение в виде изменений ногтей фаланг по типу паронихий. В большинстве случаев высыпания появлялись на 1—2-й неделе лечения и самостоятельно уменьшались или исчезали через несколько месяцев приема ИТ. Иногда требовалась косметическая и/или медикаментозная коррекция кожных проявлений. В нашей работе не отмечено тяжелой токсичности, при которой требовалась стойкая отмена препаратов. Из токсических проявлений 3-й степени наблюдались только изменения кожи (4,6%), которые были успешно купированы после перерыва в лечении и назначения соответствующей симптоматической терапии. Ни в одном из случаев не было легочной токсичности, а также не отмечено влияния ИТ на показатели крови. Кроме того, не было больных, которым требовалась бы стойкая отмена препарата в связи с токсичностью.

Данные генетического тестирования

Был проведен анализ мутаций генов *EGFR* (19-й и 21-й экзоны) и *KRAS* в опухолевой ДНК у 38 больных НМРЛ. Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 3.

Мутации гена *EGFR* найдены у 12 (31,6%) пациентов, делеции в 19-м экзоне (чаще L747—T751) *EGFR* — у 9 (23,7%) (табл. 4), точечная мутация в 21-м экзоне (L858R) *EGFR* — у 3 (7,9%). Мутации гена *EGFR* определялись у 7 (58%) женщин и 5 (42%) мужчин. У всех 12 (100%) больных выявлена аденокарцинома легкого. Некурящими были 11 (92%) пациентов, один (8%) — бывший курильщик.

Мутация во 2-м экзоне *KRAS* (миссенс-мутация Gly12) обнаружена у 4 (10,5%) больных НМРЛ: в 3 аденокарциномах и одном плоскоклеточном РЛ. У одного больного найдена как делеция в 19-м экзоне *EGFR*, так и мутация во 2-м экзоне *KRAS*.

Оценка непосредственной эффективности лечения проведена у всех пациентов с мутациями гена *EGFR*. Общая эффективность лечения составила 41,6%, стабилизация болезни — 33%, контроль роста опухоли — 74,6%.

Эффективность лечения у пациентов с отсутствием мутаций гена *EGFR* выглядела следующим образом: объективный эффект отмечен у 2 (7,7%), стабилизация болезни — у 6 (23%), прогрессирование болезни — у 18 (69,3%). Контроль роста опухоли отмечался у 8 (30,7%) пациентов.

Хотя у больных с мутациями гена *EGFR* выявлена более высокая эффективность лечения, при сравнительной оценке в группах не было найдено статистически значимых различий в объективном ответе ($p = 0,06$) и контроле роста опухоли ($p = 0,1$).

Медиана времени до прогрессирования у больных с мутациями гена *EGFR* составила 13,8 мес, тогда как у больных без таковых — 2,7 мес. Данные различия имеют выраженную тенденцию к статистической значимости

($p = 0,05$). Больные с мутациями *EGFR* жили дольше — в среднем 21,3 мес, в то время как больные без мутаций — 6,8 мес. Однако различия были статистически незначимыми ($p = 0,5$) (см. рисунок).

У 3 из 4 больных с мутацией гена *KRAS* в опухоли отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения ингибиторами гена *EGFR*. У одного пациента с сочетанной мутацией генов *EGFR* и *KRAS* получен частичный эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе эффективность используемых препаратов в общей популяции больных была умеренной и составила 20%. Эти данные не противоречат результатам, полученным в крупных рандомизированных исследованиях [7—11]. Кроме того, отмечен высокий уровень контроля роста опухоли — 60%. Медиана времени до прогрессирования составила 5,3 мес, медиана продолжительности жизни — 13,3 мес. Полученные результаты лечения несколько лучше, чем в рандомизированных исследованиях с эрлотинибом и gefitinибом, в которых время до прогрессирования и продолжительность жизни не превышали 3 и 8 мес соответственно [12—14]. В табл. 5 представлены наши результаты по сравнению с данными литературы.

В большинстве проведенных исследований при подгрупповом анализе выявлен ряд прогностических факторов эффективного лечения ИТ. К ним относят женский пол, отсутствие курения в анамнезе, принадлежность к монголоидной расе и наличие аденокарциномы легкого.

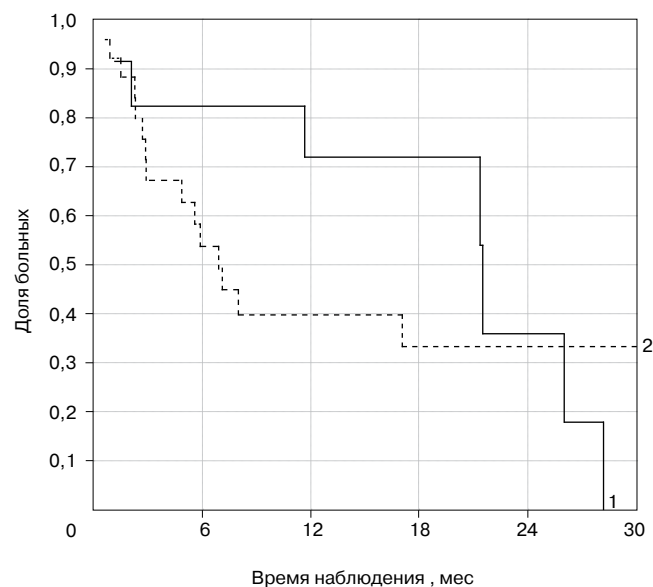
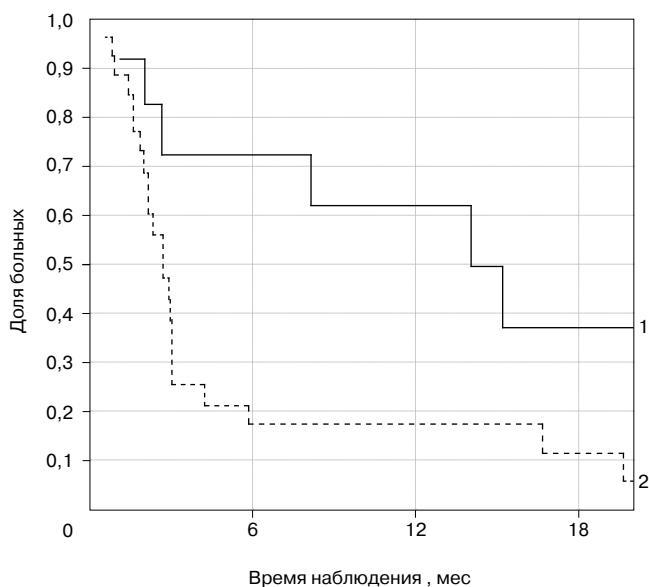
В плацебо-контролируемом исследовании BR.21 с эрлотинибом при подгрупповом многофакторном анализе статистически значимое влияние на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость оказывал только статус курения. Другие перечисленные клинические факторы не влияли на отдаленные результаты

лечения. Однако все они достоверно улучшали непосредственную эффективность лечения эрлотинибом по сравнению с плацебо [14]. В аналогичном исследовании ISEL с gefitinибом также было получено повышение эффективности лечения у некурящих, у больных, страдающих аденокарциномой, у женщин и представителей монголоидной расы, однако достоверно дольше жили некурящие ($p = 0,012$) и представители монголоидной расы ($p = 0,01$) [15].

В нашей работе при анализе непосредственных результатов лечения оказалось, что больные аденокарциномой отвечают на терапию эрлотинибом и gefitinибом лучше, чем больные плоскоклеточным РЛ ($p = 0,04$).

При анализе зависимости отдаленных результатов лечения от клинических характеристик больных была выявлена статистически значимая корреляция между выживаемостью и анамнезом курения. Некурящие больные жили дольше, чем курильщики ($p = 0,04$). Кроме того, обнаружена зависимость результатов лечения от половой принадлежности больных. У женщин выживаемость была достоверно выше, чем у мужчин. Однако морфологический вариант опухоли не влиял на отдаленные результаты ($p = 0,2$). Таким образом, полученные нами результаты хорошо согласуются с данными литературы.

Нами проведен генетический анализ ДНК из опухолевой ткани больных распространенным НМРЛ. Мутации гена *KRAS* в опухоли выявлены лишь у 4 (10,5%) больных. Как уже упоминалось, частота мутаций гена *KRAS* при НМРЛ выше полученной нами и составляет 15—25%. Наиболее часто они определяются у пациентов, страдающих аденокарциномой, у курильщиков и представителей европеоидной расы и, как правило, являются взаимно исключаящими с мутациями гена *EGFR* [16; 17]. В нашем исследовании у одного больного было обнаружено сочетание мутаций *EGFR* и *KRAS*. Впоследствии пациент получал лечение gefitinибом с частичным эффектом.



А

Б

Рисунок. Отдаленные результаты лечения в зависимости от наличия мутаций гена *EGFR*. 1 — есть; 2 — нет.

А. Время до прогрессирования. **Б.** Общая выживаемость.

Таблица 2

Результаты лечения ИТ (эрлотинибом и gefитинибом) больных распространенным НМРЛ в зависимости от клинико-морфологических факторов (n = 86)^a

Характеристика	Общая эффективность	МВДП, мес	Медиана общей продолжительности жизни, мес
Пол			
мужчины	56 (65)	12,5%	3,2
женщины	30 (35)	30%	8,5
Курение			
курильщики	30 (35)	6,6%	3,9
некурящие и бывшие курильщики	48 (56) и 8 (9)	25%	8,2
Гистологический вариант опухоли			
аденокарцинома	60 (70)	25%	5,5
плоскоклеточный рак	26 (30)	3,8%	4,2

МВДП — медиана времени до прогрессирования.

^a В скобках указаны проценты.

В литературе описаны единичные случаи конкурентного присутствия этих мутаций в опухоли [18]. Мутации гена *KRAS* часто сочетаются с отсутствием чувствительности к ингибиторам EGFR. Действительно, у 3 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения.

При генетическом тестировании у 12 больных обнаружены активирующие мутации гена *EGFR*. Обращает внимание достаточно высокая частота мутаций гена — 31,6%, при этом преобладают делеции в 19-м экзоне — 23,7%. Точечная мутация L858R обнаружена лишь у 3 (7,9%) больных. Частота соматических мутаций гена *EGFR*, описанная в клинических испытаниях, варьирует и, как правило, зависит от стран, в которых проводятся исследования, и расы пациентов. У представителей европеоидной расы стран Европы и Северной Америки частота соматических повреждений гена составляет 10—16% [19—22]. В странах Азии этот показатель достигает 60% [23]. В немногочисленных работах, проведенных в России, частота мутаций составляет 20% [24; 25].

В работе выполнена сравнительная оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов лечения эрлотинибом и gefитинибом у пациентов в зависимости от наличия мутаций гена *EGFR*. Следует отметить, что эффективность лечения больных с мутациями была умеренной и составила всего 41,6%. В большинстве

подобных исследований, в которых пациенты с мутациями гена *EGFR* получали ИТ, эффект от лечения наблюдался как минимум в 50% случаев [26]. Исключениями можно считать два плацебо-контролируемых исследования ISEL и BR.21, в которых при ретроспективном анализе результатов частота объективного ответа на препараты у пациентов с мутациями была сравнима с полученной в нашей работе — 37,5 и 27% соответственно [27; 28]. Эффективность лечения у пациентов без мутаций гена *EGFR*, напротив, была ожидаемой и составила 7,7%. Стабилизация болезни зарегистрирована в 23% случаев. Несомненно, у больных с мутациями гена *EGFR* выявлены более высокие показатели эффективности лечения. Хотя при сравнительной оценке в группах не было найдено статистически значимых различий по объективному ответу, намечена стойкая тенденция к улучшению непосредственных результатов лечения ИТ пациентов с распространенным НМРЛ, у которых в опухоли имелись активирующие мутации гена *EGFR*.

При анализе времени до прогрессирования и медианы общей продолжительности жизни также отмечена выраженная тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения ИТ у пациентов с соматическими повреждениями гена *EGFR*. У больных без таковых прогрессирование болезни наступало раньше, чем у больных с мутациями. Подобная картина наблюдалась и в отношении общей

Таблица 3

Характеристика больных НМРЛ, прошедших генетическое тестирование и получавших лечение ингибиторами гена EGFR (n = 38)

Характеристика	Абс. число	%
Препарат		
gefитиниб	33	86,8
эрлотиниб	5	13,2
Пол		
мужчины	23	60,5
женщины	15	39,5
Курение		
курильщики	8	21
некурящие	27	71
бывшие курильщики	3	8
Гистологический вариант опухоли		
аденокарцинома	32	84,2
плоскоклеточный рак	6	15,8

Таблица 4

Типы делеций в 19-м экзоне гена EGFR

№		741 757
	WT	PVAIKELREATSPKANK
3	Del 747L — T751	PVAIKE-----SPKANK
4	Del 747L — S752	PVAIKE-----PKANK
12	Del 746E — S751 ins V	PVAIK-----VPKANK
13	Del 746E — A750	PVAIK-----TSPKANK
20	Del 747L — T751 ins Q	PVAIKE----QSPKANK
31	Del 747L — T751	PVAIKE-----SPKANK
41	Del 747L — A750	PVAIKE----TSPKANK
42	Del 747L — T751 ins A	PVAIKE----ASPANK
44	Del 747L — T751	PVAIKE-----SPKANK
47	Del 746E — K754	PVAIK-----ANK
51	Del 747L — A750	PVAIKE----TSPKANK
52	Del 747L — A750	PVAIKE----TSPKANK
	WT	PVAIKELREATSPKANK
		741 757

выживаемости. Больные без мутаций гена *EGFR* жили меньше, чем больные с мутациями.

ВЫВОДЫ

Все изложенное позволяет сделать вывод, что мутации гена *EGFR* следует рассматривать как важный прогностический фактор эффективности лечения ИТ. По нашему мнению, стратегия расширения масштабов генетического скрининга позволит повысить частоту вы-

явления мутаций гена *EGFR*. Данный подход особенно оправдан у женщин, некурящих больных и пациентов, страдающих неплоскоклеточными формами НМРЛ. Дальнейшие генетически ориентированные исследования помогут максимально индивидуализировать лечебный процесс у конкретного больного и достичь высоких результатов противоопухолевой терапии при распространенном НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (прил. 1). — С. 8—152.
2. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for NCSLC. Part 1: early stage disease // *Oncology*. — 2003. — Vol. 17. — P. 357—364.
3. Socinski M. A. The role of chemotherapy in the treatment of unresectable stage III and IV non-small cell lung cancer // *Respir. Care Clin.* — 2003. — Vol. 9. — P. 207—236.
4. Носов Д. А. Механизмы регуляции внутриклеточной передачи сигнала и апоптоза: успехи и неудачи целенаправленной терапии // Матер. VIII Рос. онкол. конгр., Москва, 2004.
5. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib / Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I., Singh B., Heelan R., Rusch V., Fulton L., Mardis E., Kupfer D., Wilson R., Kris M., Varmus H. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 13 306—13 311.
6. Epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody down-regulates mutant receptors and inhibits tumors expressing EGFR mutations / Marianela P.-T., Guix M., Gonzalez A., Arteaga C. L. // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, N 52. — P. 40 183—40 192.
7. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer / Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J. Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R. P., Baselga J. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2237—2246.
8. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation / Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A., Kaukel E., Roubec J., De Rosa F., Milanowski J., Karnicka-Mlodkowska H., Pesek M., Serwatowski P., Ramlau R., Janaskova T., Vansteenkiste J., Strausz J., Manikhas G. M., Von Pawel J. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1545—1552.
9. Giaccone G. The Potential of Antiangiogenic Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 7. — P. 1961—1970.
10. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants / Greulich H., Chen T. H., Feng W., Jänne P. A., Alvarez J. V., Zappaterra M., Bulmer S. E., Frank D. A., Hahn W. C., Sellers W. R., Meyerson M. // *PLoS Med.* — 2005. — Vol. 2. — P. 313.
11. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for NCSLC. Part 1: early stage disease // *Oncology*. — 2003. — Vol. 17. — P. 357—364.
12. Mendelson J., Baselga H. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 2787—2799.

Таблица 5

Эффективность терапии ИТ у больных НМРЛ: сравнение с данными литературы

Показатель	Собственные данные	R. H. Fred, 2006 (ISEL)	A. Frances, 2005 (BR.21)	T. S. Mok, 2009 (IPASS)
Общая эффективность, %	18,8	8	8,9	43
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,3	3	2,2	5,7
Медиана выживаемости, мес	13,3	5,6	6,7	18,6

13. Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / Hirsch F. R., Varella-Garcia M., Bunn P. A. Jr, Franklin W. A., Dziadziuszko R., Thatcher N., Chang A., Parikh P., Pereira J. R., Ciuleanu T., von Pawel J., Watkins C., Flannery A., Ellison G., Donald E., Knight L., Parmans D., Botwood N., Holloway B. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 5034—5042.
14. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer / Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E. H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M., Dediu M., Findlay B., Tu D., Johnston D., Bezjak A., Clark G., Santabárbara P., Seymour L. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 123—132.
15. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) / Thatcher N., Chang A., Parikh P., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., von Pawel J., Thongprasert S., Tan E. H., Pemberton K., Archer V., Carroll K. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1527—1537.
16. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib / Pao W., Wang T. Y., Riely G. J., Miller V. A., Pan Q., Ladanyi M., Zakowski M. F., Heelan R. T., Kris M. G., Varmus H. E. // *PLoS Med.* — 2005. — Vol. 2. — P. 57—61.
17. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer / Coate L. E., John T., Tsao M. S., Shepherd F. A. // *Lancet Oncol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1001—1010.
18. Multiplicity of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with tyrosine kinase inhibitors / Benešová L., Minarik M., Jancarikova D., Belsanova B., Pesek M. // *Anticancer Res.* — 2010. — Vol. 30, N 5. — P. 1667—1671.
19. Hicklin D. J., Ellis L. M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1011—1027
20. Final results of a phase II trial of erlotinib in chemo-naive women with advanced pulmonary adenocarcinoma / Jackman D., Lindeman N. I., Lucca J., Morse L. K., Rabin M. S., Marcoux J. P., Huberman M., Johnson B. E., Janne P. A. // Abstract A3.413th World Conference on Lung Cancer, 2009.
21. Phase II Clinical Trial of Chemotherapy-Naive Patients \geq 70 Years of Age Treated With Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / Jackman D. M., Yeap B. Y., Lindeman N. I., Fidias P., Rabin M. S., Temel J., Skarin A. T., Meyerson M., Holmes A. J., Borrás A. M., Freidlin B., Ostler P. A., Lucca J., Lynch T. J., Johnson B. E., Janne P. A. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 760—766.
22. Mendelson J., Baselga H. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2787—2799.
23. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma / Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S., Yang C. H., Chu D. T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J. J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E. L., Watkins C. L., Armour A. A., Fukuoka M. N. // *Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 36. — P. 947—957.
24. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене EGFR / Моисеенко В. М., Проценко С. А., Семенов И. И., Моисеенко Ф. В., Левченко Е. В., Мацко Д. Е., Иванцов А. О., Иевлева А. Г., Митюшкина Н. В., Того А. В., Имянитов Е. Н. // *Современ. онкол.* — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 60—66.
25. Моисеенко Ф. В. Молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для определения эффективной лекарственной терапии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — С.-Пб., 2009.
26. Nguyen K. S., Kobayashi S., Costa D. B. Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancers Dependent on the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway // *Clin. Lung Cancer.* — 2009. — Vol. 10, N 4. — P. 281—289.
27. Role of KRAS and EGFR As Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 / Zhu C. Q., da Cunha Santos G., Ding K., Sakurada A., Cutz J. C., Liu N., Zhang T., Marrano P., Whitehead M., Squire J. A., Kamel-Reid S., Seymour L., Shepherd F. A., Tsao M. S. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 4268—4275.
28. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome / Tsao M. S., Sakurada A., Cutz J. C., Zhu C. Q., Kamel-Reid S., Squire J., Lorimer I., Zhang T., Liu N., Daneshmand M., Marrano P., da Cunha Santos G., Lagarde A., Richardson F., Seymour L., Whitehead M., Ding K., Pater J., Shepherd F. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 133—144.

Поступила 15.02.2011

*Alina Andreyevna Kolomeytseva¹, Ilya Mikhailovich Gagarin²,
Valeria Vasilievna Mochalnikova³, Natalia Nikolayevna Mazurenko⁴,
Vera Andreyevna Gorbunova⁵*

EFFICACY OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) INHIBITORS IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹ *Oncologist, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

² *Postgraduate Student, Oncogenomics Laboratory, Carcinogenesis Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

³ *Pathologist, Human Tumor Pathology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

⁴ *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Oncogenomics Laboratory, Carcinogenesis Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

⁵ *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Kolomeytseva Alina Andreyevna, Chemotherapy Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: almed2002@mail.ru

The purpose of this study was to assess efficacy of erlotinib and gefitinib with respect to *EGFR* and *KRAS* mutation status of NSCLC patients. The study population consisted of 86 patients. Analysis of mutations in *EGFR* exons 19 and 21 and in *KRAS* exon 2 was made using sequencing. Tumor tissue DNA was obtained by microdissection of archive biopsies. Response rate was 18.8% (25% in adenocarcinoma and 3.8% in squamous cell carcinoma; $p = 0.04$). Median time to progression reached 5.3 months, median overall survival was 13.3 months. Never smokers had a longer survival than smokers: 19.4 vs. 6.4 months respectively ($p = 0.04$). *EGFR* mutations in exons 19 and 21 were found in 31.6% of patients including deletion in exon 19 (23.7%) and L858R substitution in *EGFR* exon 21 (7.9%). Mutations in *KRAS* exon 2 were discovered in 10.5% of cases. Median time to progression was 13.8 months in *EGFR* mutation-positive vs. 2.7 months in mutation-negative patients ($p = 0.05$), median survival was 21.3 months in *EGFR* mutation-positive vs. 6.8 months in mutation-negative cases ($p = 0.5$). Tyrosine kinase inhibitors demonstrated a moderate efficacy in non-small cell lung cancer and their use is reasonable mainly in patients with *EGFR* mutations.

Key words: *EGFR*, *KRAS*, erlotinib, gefitinib, non-small cell lung cancer.

Любовь Ивановна Короленкова¹

СОЧЕТАНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА — ОБЪЕКТИВНАЯ ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК ПРИ CIN И МИКРОИНВАЗИВНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения (поликлиника) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения (поликлиника), Короленкова Любовь Ивановна; e-mail: l.korolenkova@mail.ru

На материале 878 больных CIN и микрокарциномой шейки матки исследованы сочетания эпителиальных повреждений разной степени, отражающие единый процесс канцерогенеза, и связанная с этим вероятность недооценки степени неоплазии по результатам ограниченной биопсии. Сочетание неоплазии разной степени наблюдалось у 630 (71,8 ± 1,5%) больных. Чем выше была максимальная степень неоплазии, тем реже встречались мономорфные повреждения. Отмечена высокая вероятность недооценки степени повреждения по ограниченной биопсии, коррелирующая с полиморфностью поражения. В группе с полиморфными поражениями недооценка выявлена у 139 (27,3 ± 2,0%) из 510 больных, что достоверно чаще, чем у больных с мономорфными повреждениями ($p < 0,0001$). Отмечена возможность сосуществования микроинвазивного рака и участков CIN легкой степени (у 35,6% больных микрокарциномой). Забор биоптата из этих участков может привести к неадекватной оценке степени повреждений с последующей поверхностной деструкцией или наблюдением. При подозрении на тяжелые эпителиальные повреждения биопсии следует предпочесть петлевую эксцизию аномальной зоны трансформации или конизацию.

Ключевые слова: CIN, микроинвазивный рак шейки матки, вирусный канцерогенез, ошибки диагностики, полиморфность поражений.

Рак шейки матки (РШМ) — частое заболевание у женщин, которому предшествует длительный период предрака — цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), своевременное выявление и лечение которых является эффективной профилактикой инвазивного процесса.

Общеизвестна ведущая роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в этиологии и патогенезе РШМ [1; 2]. Его развитие занимает несколько лет и даже десятилетий [3]. В течение этого периода формируются предраковые интраэпителиальные поражения разной степени с возможным исходом в инвазивный рак. Согласно классификации Bethesda (1988, 2001) выделяют 3 степени CIN, соответствующие слабой, умеренной и тяжелой дисплазии по классификации ВОЗ. К CIN3 наряду с тяжелой дисплазией относят преинвазивный рак (carcinoma in situ — CIS) в связи со сходством их клинической и морфологической картины [4].

Классическая концепция цервикального канцерогенеза предполагает последовательную смену неоплазий с постепенным увеличением их степени (CIN1 → CIN2 → CIN3) на фоне персистирующей инфекции, вызванной ВПЧ. На любом из этих этапов возможны регресс, персистенция и прогрессирование, хотя вероятность регресса тем меньше, чем выше тяжесть повреждения. CIN1 не всегда является предраком. Только 10—15% нелеченных больных CIN1 прогрессируют до CIN2—3 [5]. Для обозначения относительного риска прогрессирования до цервикального рака CIN1 относят к легким повреждениям, а CIN2 и CIN3/CIS — к тяжелым, истинно предраковым повреждениям. Ввиду высокой вероятности регресса (60—70%) при CIN1 часто рекомендуется консервативное ведение, тогда как CIN2—3/CIS подлежат хирургическому лечению из-за высокой вероятности прогрессии до инвазивного рака [6]. Тактика ведения, таким образом, полностью определяется результатом морфологического исследования биоптата.

Недавние исследования показали, что CIN2—3 могут развиваться, минуя стадию CIN1 [2; 3; 7].

Процесс канцерогенеза происходит на фоне персистенции ВПЧ в стволовых клетках, лежащих под цилиндрическим эпителием и участвующих в регенераторных и метапластических процессах. ВПЧ, присутствуя в эпителиальной или интегрированной форме в клетках зоны трансформации, нарушает процессы дифференцировки, пролиферации, апоптоза клеток и поддержания межклеточных связей с появлением позднее способности к их инвазивному росту [7—9]. Нарастание генетической нестабильности инфицированных стволовых клеток приводит к возникновению все более агрессивных клонов незрелых эпителиальных клеток, способных занять ту или иную часть толщины эпителиального пласта. Существует вероятность, что в разных участках зоны трансформации процесс канцерогенеза может быть представлен разной степенью CIN.

Цель исследования — доказать возможность одновременного наличия на шейке эпителиальных повреждений разной степени и оценить, насколько эта возможность влияет на точность диагностики.

Задачи: определить частоту сочетанных поражений при CIN тяжелой степени и микроинвазивном раке, изучить влияние сочетания неоплазий разной степени тяжести на точность морфологической диагностики степени повреждений при разных методах получения материала и определить частоту недооценки повреждений по результатам ограниченных биопсий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование вошли 878 больных CIN разной степени и микроинвазивным раком, обследованных и лечившихся в поликлинике РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 2005 по 2010 г. Больные были обследованы с использованием цитологического, кольпоскопического, вирусологического и гистологического методов. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. Все гистологические препараты были пересмотрены для уточнения характера повреждений, при этом окончательный диагноз устанавливали по максимальной степени неоплазии. Определяли частоту моно- и полиморфных эпителиальных повреждений при разных степенях неоплазии.

У 609 больных имелись данные 2 гистологических исследований: биопсии/соскоба и операционного материала петлевой эксцизии зоны трансформации (Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLETZ), конизации или экстирпации матки. У этих больных было изучено соответствие максимальной степени неоплазии в биоптате и операционном материале. Недооценкой считалось несовпадение результатов гистологического исследования, при котором в биоптатах степень повреждения была меньше, чем в операционном материале. Напротив, если степень повреждений в биоптатах была больше, чем в операционном материале, можно было констатировать высокую эффективность кольпоскопически направленной биопсии, так как были изъяты участки с максимальной степенью повреждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 878 больных CIN разной степени и микроинвазивным РШМ по результатам морфологического исследова-

ния повреждения одной степени (мономорфные) были лишь у 248 ($28,2 \pm 1,5\%$), у 630 ($71,8 \pm 1,5\%$) наблюдалось сочетание неоплазий разной степени, в том числе микроинвазивный рак на фоне различных CIN (табл. 1).

Средний возраст больных с мономорфными повреждениями составил $34,3 \pm 10,7$ года, с полиморфными — $37,1 \pm 9,4$ года.

Чем выше была максимальная степень неоплазии, тем реже встречались мономорфные повреждения ($p < 0,0001$). Так, из 134 больных с CIN2 у 60 ($44,8 \pm 4,3\%$) имелись участки CIN1, а из 233 больных с тяжелой дисплазией у 178 ($76,4 \pm 2,8\%$) отмечено сочетание с CIN1 и (или) CIN2, из 291 больной преинвазивным раком сочетание с меньшей степенью неоплазии было у 246 ($84,5 \pm 2,1\%$). Микроинвазивный рак всегда существовал на фоне полиморфных поражений (частота развития которых достоверно выше, чем при преинвазивном раке; $p < 0,0001$).

Среди мономорфных поражений доля CIN2 была достоверно выше, чем среди полиморфных повреждений, — $29,8 \pm 2,9\%$ против $9,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,0001$), а доля преинвазивного рака — достоверно ниже ($18,2 \pm 2,5\%$ против $39,0 \pm 1,9\%$; $p < 0,0001$).

Сочетания разной степени эпителиальных повреждений были следующие: CIN1—2 — у 60 больных, CIN2—3 — у 107, CIN1—3 — у 69, CIN2—3/CIS — у 101, CIN3/CIS (тяжелая дисплазия и преинвазивный рак) — у 102, CIN1—3/CIS — у 45, сочетания разной степени CIN с микроинвазивным раком — у 146. Участки микроинвазии на фоне преинвазивного рака отмечены у 52 ($35,6\%$) женщин, на фоне тяжелой дисплазии и преинвазивного рака — у 42 ($28,8\%$), участки CIN1 и CIN2 имелись у 52 ($35,6\%$) больных микрокарциномой.

У 609 пациенток имелись результаты двух последовательных морфологических исследований — биопсии и операционного материала (петлевой эксцизии, конизации или операции большего объема), по которым можно было определить недооценку максимальной степени неоплазии в биоптатах. В их числе было 510 больных с полиморфными поражениями и 99 — с мономорфными (табл. 2). У остальных больных имелся только один результат гистологического исследования — либо биопсии, после которой выполнено деструктивное воздействие, либо петлевой эксцизии или конизации как единственной и окончательной лечебной процедуры. Решение о целесообразности конизации в этих случаях принималось по совокупности результатов аномальных цитологических мазков, Hybrid Capture 2 ВПЧ-теста с высокой вирусной нагрузкой в сочетании с грубыми кольпоскопическими картинками, которые с высокой вероятностью соответствуют CIN тяжелой степени или микрокарциноме.

Среди больных с мономорфными поражениями недооценка степени повреждений отмечена только у 6 ($6,1 \pm 2,4\%$) из 99 — CIN у них не была диагностирована в биоптате. В группе больных с полиморфными поражениями недооценка имелась у 139 ($27,3 \pm 2,0\%$) из 510, что достоверно чаще, чем у больных с мономорфными повреждениями ($p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов анализа полученных данных можно сделать вывод, что более чем у $71,8 \pm 1,5\%$

Таблица 1

Мономорфные и сочетанные цервикальные неоплазии при разных степенях повреждений

Максимальная степень неоплазии	Характер повреждений, %		Всего
	мономорфные (n = 248)	полиморфные (n = 630)	
CIN1	74 (29,8 ± 2,9%)	0	74
CIN2	74 (29,8 ± 2,9%)	60 (9,7 ± 1,2%)	134
CIN3 (тяжелая дисплазия)	55 (22,2 ± 2,6%)	178 (28,2 ± 1,8%)	233
CIN3 (CIS)	45 (18,2 ± 2,5%)	246 (39,0 ± 1,9%)	291
Микрокарцинома	0	146 (23,1 ± 1,7%)	146
Всего	248 (100%)	630 (100%)	878

больных CIN и микрокарциномой в зоне трансформации шейки матки одновременно имеются эпителиальные повреждения разной степени. Сочетание эпителиальных поражений свидетельствует о постепенном прогрессировании неопластического процесса от CIN1—2 до инвазивного рака в результате появления новых очагов неоплазии от эпителиальных клонов с нарастающими генетическими повреждениями. В связи с этим клиническое разделение предрака шейки матки на 3 степени CIN условно и необходимо для воспроизведения морфологического диагноза. Естественное сосуществование разных степеней повреждений на шейке может быть объективной причиной диагностических ошибок при определении максимальной степени неоплазии по материалу ограниченной биопсии. Обнаружение в биоптате

только легкой степени CIN, сопутствующей тяжелым повреждениям, может повлечь за собой неверную тактику — наблюдение или поверхностную деструкцию. Даже среди пациенток с микроинвазивным раком участки CIN1—2 были отмечены у 52 (35,6%) из 146. Потенциально возможная гиподиагностика степени повреждения при заборе биоптата из этих участков привела бы к фатальным последствиям. По нашим данным, инвазия не была обнаружена по результатам предоперационного исследования материалов биопсии или эксцизии у 49 (38,3%) из 128 больных. У них микроинвазивный рак был «найден» в препаратах конизации, выполненной по поводу CIN2—3/CIS.

Некоторая недооценка повреждений отмечена даже в группе с мономорфными CIN — у 6 (6,1 ± 2,4%) из

Таблица 2

Соответствие гистологических заключений биопсий и операционного материала (адекватность ограниченных биопсий)

Степень неоплазии	Повреждения и совпадения					
	мономорфные			полиморфные		
	совпадает или ниже в операционном материале	выше в операционном материале	всего	совпадает или ниже в операционном материале	выше в операционном материале	всего
CIN1	18	3	21	0	0	0
CIN2	28	1	29	24	4	28
CIN3 (тяжелая дисплазия)	25	1	26	119	18	137
CIN3 (CIS)	22	1	23	149	68	217
Микрокарцинома	0	0	0	79	49	128
Всего	93	6	99	371	139	510

99 больных, что было следствием неадекватного выбора места биопсии из зон незрелой метаплазии (у 3 больных с CIN1) или наличия недоступных визуализации тяжелых повреждений внутри цервикального канала (у 3 больных с CIN2—3/CIS). Такая недооценка вполне объяснима естественными ограничениями чувствительности кольпоскопии, в частности невозможностью оценки скрытой части зоны трансформации или трудностью дифференцировки атипической зоны трансформации, соответствующей легким эпителиальным повреждениям и эпидермизирующейся в присутствии ВПЧ эктопией [10; 11].

В группе с полиморфными поражениями гиподиагностика степени повреждений отмечена у 27,3% больных. Это высоко достоверно больше, чем в группе с мономорфными поражениями ($p < 0,0001$). Частое наличие на шейке эпителиальных повреждений различной степени тяжести отражает процесс канцерогенеза. В клиническом аспекте это является причиной гиподиагностики степени повреждений по ограниченным биопсиям, часто не отражающим максимальную степень неоплазии. Эти трудности отмечаются не только при произвольных, но и при кольпоскопически направленных биопсиях, что связано со сложностью трактовки «причудливых» кольпоскопических аномальных картин. Существуют попытки стандартизировать интерпретацию кольпоскопических картин для предварительной оценки степени повреждений (оригинальный и модифицированный индексы Рейда), но ни один из предложенных подходов не позволяет предположить степень неоплазии с достаточной точностью [12—14].

Кроме того, объективно затрудняет диагностику максимальной степени повреждений естественное возрастное смещение зоны трансформации с участками неоплазии внутрь цервикального канала. При полиморфных поражениях самые тяжелые повреждения расположены в переходной зоне, соответствующей верхней границе зоны трансформации, которая у большинства пациенток после 25—30 лет доступна осмотру неполностью, а после 40 лет нередко не видна. Повреждения невидимой части зоны трансформации, имеющей множество крипт, не могут быть представлены в биоптатах и не всегда присутствуют в соскобе.

Возможна ситуация, когда в биоптатах с эктоцервикса обнаруживают CIN1—2, при которых применимы консервативное ведение или поверхностная деструкция, однако при этом в частично или полностью скрытой зоне трансформации с пораженными криптами сохраняются тяжелые повреждения, способные дать начало скрытому прогрессированию и инвазивному процессу. Место деструкции покрывает неизменный плоский эпителий, что не позволит своевременно диагностировать эндофитно распространяющийся инвазивный рак, в том числе «замурованный» в криптах. Все это может повлечь за собой позднюю диагностику и запущенность заболевания, несмотря на систематическое наблюдение за больной, что подтверждают данные анамнеза некоторых больных распространенным инвазивным РШМ, недавно получавших лечение по поводу CIN.

В связи с этим при подозрении на тяжелую степень CIN (HSIL или клетки рака в мазках) у больных с види-

мой зоной трансформации предпочтение следует отдать петлевой эксцизии, включающей весь измененный эпителий эктоцервикса с переходной зоной. При этом следует погружать петлю в проекции цервикального канала не менее чем на 7 мм, ориентируясь на глубину расположения зоны стыка. При подозрении на тяжелые повреждения и скрытой зоне трансформации с невидимой переходной зоной, т. е. при неудовлетворительных условиях кольпоскопии, целесообразно выполнить конизацию с выскабливанием остатка цервикального канала. Эти процедуры имеют целью удаление всей зоны трансформации. Полученный материал будет содержать практически все очаги CIN, что не позволит пропустить максимальную степень неоплазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанные эпителиальные поражения разной степени обнаруживаются более чем у $2/3$ больных CIN и микроинвазивным РШМ и встречаются намного чаще ($71,8 \pm 1,5\%$), чем мономорфные ($28,2 \pm 1,5\%$). Полиморфная картина эпителиальных неоплазий в зоне трансформации — клиническое отражение естественного течения канцерогенеза при сосуществовании эпителиальных клонов с разным мутагенным потенциалом, возникших в ходе опухолевой конверсии.

Этот процесс при длительном течении сопровождается возникновением и одновременным наличием на шейке матки эпителиальных повреждений разной степени. Разделение непрерывного неопластического процесса на 3 степени интраэпителиальных повреждений носит условный характер. Клинический диагноз должен быть установлен по максимальной степени неоплазии, которую из-за полиморфности повреждений не всегда отражает прицельная биопсия.

Это служит причиной гиподиагностики степени неоплазии по результатам ограниченной биопсии более чем у $1/4$ больных с полиморфными поражениями ($27,3 \pm 2\%$). У больных с подозрением на повреждения тяжелой степени при видимой зоне трансформации следует отдавать предпочтение ее петлевой эксцизии, а при ограничении видимости — конизации шейки матки, что позволит избежать гиподиагностики степени неоплазии при одновременном хорошем лечебном эффекте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 690—698.
2. Human papillomavirus and cervical cancer / Schiffman M., Castle P. E., Jeronimo J., Rodriguez A. C., Wacholder S. // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 890—907.
3. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / McCredie M. R., Sharples K. J., Paul C., Baranyai J., Medley G., Jones R. W., Skegg D. C. // *Lancet Oncol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 425—434.
4. The Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology 2001 / Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M., Wilbur D., Wright T. Jr., Young N. // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287, N 16. — P. 2114—2119.
5. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2008. — Vol. 36, N 6. — P. 650—655.
6. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix / Song S.-H., Lee J.-K., Oh M.-J., Hur J.-Y., Park Y.-K., Saw H.-S. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16. — P. 1608—1613.

7. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications / Snijders P. J., Steenbergen R. D., Heideman D. A., Meijer C. J. // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 208. — P. 152—164.

8. Киселев Ф. Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки // *Вестн. РАН.* — 2007. — № 11. — С. 25—32.

9. Jo H., Kim J. W. Implications of HPV infection in uterine cervical cancer // *Cancer Ther.* — 2005. — Vol. 37. — P. 419—434.

10. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? / Miyatake T., Ueda Y., Yoshino K., Shroyer K. R., Kanao H., Sun H., Nakashima R., Kimura T., Wakasa T., Enomoto T. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2007. — Vol. 26, N 2. — P. 180—187.

11. Duggan M. A., Akbari M., Magliocco A. M. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome // *Hum. Pathol.* — 2006. — Vol. 37, N 11. — P. 1473—1481.

12. Prediction of high-grade squamous intraepithelial lesions using the modified Reid index / Hong D. G., Seong W. J., Kim S. Y., Lee Y. S., Cho Y. L. // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 15, N 1. — P. 65—69.

13. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology / Mousavi A. S., Fakour F., Gilani M. M., Behtash N., Ghaemmaghami F., Karimi Zarchi M. // *J. Low Genit. Tract. Dis.* — 2007. — Vol. 11, N 3. — P. 147—150.

14. Роговская С. И. Практическая кольпоскопия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 232 с.

Поступила 08.02.2011

Lubov Ivanovna Korolenkova¹

**COEXISTANCE OF VARIOUS-GRADE CERVICAL EPITHELIAL NEOPLASIAS
IN COURSE OF CARCINOGENESIS AS AN OBJECTIVE REASON
FOR DIAGNOSTIC ERRORS IN PATIENTS WITH CIN
AND MICROINVASIVE CERVICAL CANCER**

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Outpatient Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Korolenkova Lubov Ivanovna, Outpatient Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: Lkorolenkova@mail.ru

Coexistence of various-grade epithelial lesions in course of carcinogenesis and related possibility of underestimation of neoplasia grade were studied by results of punch biopsy in 878 patients with CIN and cervical microcarcinoma. Coexistence of various-grade neoplasias was discovered in 630 (71.8 ± 1.5%) cases. The more severe was the maximal grade of neoplasia, the less frequent were monomorphic lesions. Probability of underestimating neoplasia grade by punch biopsy was high and correlated with lesion polymorphism. Neoplasia grade was underestimated in 135 of 510 (27.3 ± 2.0%) patients with coexistence of various grade neoplasias, which was significantly more frequently than in cases with monomorphic lesions ($p < 0.0001$). Microinvasive carcinoma was shown to coexist with low-grade CIN foci (35.6% of microcarcinoma cases). Sampling from these foci may result in inadequate estimation of lesion grade with subsequent superficial ablation or expectant management. In cases suspected of severe epithelial lesions large loop excision biopsy or conization should be preferred.

Key words: CIN, microinvasive cervical cancer, viral carcinogenesis, diagnostic error, lesion polymorphism.

Геннадий Олегович Миненков¹, Булат Джырылкасынович Шалабаев²

К УТОЧНЯЮЩЕЙ РОЛИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КЛАССИФИКАЦИИ, ОПРЕДЕЛЕНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ЮНОШЕСКОЙ АНГИОФИБРОМЕ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

¹ К. м. н., заведующий, отдел компьютерной томографии, Медицинский центр «Медипол»
(720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Абая, д. 37)

² К. м. н., врач, ЛОР-отделение, Национальный госпиталь
(720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, г. 1)

Адрес для переписки: 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Абая, д. 37,
Медицинский центр «Медипол», Миненков Геннадий Олегович; e-mail: gmo1976@rambler.ru

Цель работы — изучить диагностические возможности компьютерной томографии в оценке распространения и выборе доступа для удаления ангиофибром основания черепа. Для этого подвергнуты детальному анализу компьютерные томограммы 69 пациентов. На основании данных компьютерной томографии прослежено распространение ангиофибром в базокраниальной и интракраниальной областях с обоснованием выбора хирургического доступа для удаления опухоли. Кроме того, на основании анализа компьютерных томограмм предложена унифицированная классификация ангиофибром основания черепа в зависимости от стадии развития процесса и исходного места роста. Во всех наблюдениях окончательный диагноз был подтвержден данными патоморфологического исследования.

Ключевые слова: компьютерная томография, юношеская ангиофиброма, классификация, хирургическое лечение.

Недостаточная эффективность лучевого лечения и отсутствие ощутимого результата при использовании гормональной и склерозирующей терапии по-прежнему определяют главную роль хирургического метода лечения юношеских ангиофибром (ЮАФ) [1—3]. В течение последнего столетия предложено более 70 вариантов доступа к опухоли и мероприятий, направленных на уменьшение кровопотери, в том числе перевязка наружной сонной артерии, эмболизация ее и отходящих от нее ветвей, склерозирующее и криовоздействие на ткань ЮАФ и др. [2; 4—6]. Часть из них нашла широкое применение, другие имеют лишь историческое значение.

Большинство современных ринохирургов, как и раньше, удаляют ЮАФ через естественный путь или через различные варианты боковой ринотомии [2; 3].

В нашей практике мы также отдаем предпочтение названному доступу, однако в отдельных, хотя и редких наблюдениях используем доступы Денкера и Лаурса—Болона. Последний доступ наряду с расширенным вариантом боковой ринотомии позволил нам, насколько это возможно при распространенных опухолях, приблизить проведение хирургического вмешательства к визуально контролируемому.

Выбор метода для удаления ЮАФ может быть обоснованным только в том случае, если будет получено достаточно полное представление о распространении опухоли. Теперь эта задача решается легче, чем ранее, с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии [7; 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подвергнуты анализу собственные данные по использованию компьютерной томографии (КТ) для решения вопроса о распространении и выборе хирургического доступа для удаления ЮАФ у 69 больных (все мужского пола) в возрасте от 12 до 37 лет. В соответствии с классификацией Е. Н. Мануйлова и И. Т. Батюнина (1971 г.) по исходному месту роста опухоли у 24 больных диагностировали базальный вариант ЮАФ, у 18 — сфенозтмоидальный и у 9 — птеригомаксиллярный. В 18 случаях из-за обширного распространения вариант ЮАФ достоверно установить не удалось. Исследование проводили на спиральном компьютерном томографе «Hitachi Pronto» (Япония), толщиной среза 3 мм, с питч-реконструкцией 2 мм, в аксиальной и коронарной плоскостях. При анализе компьютерных томограмм обращали внимание на характер тени и ее плотность, рельеф границ, изменения вовлеченных хрящевых и костных анатомических образований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывает наш опыт, закономерности развития опухоли совпадают с теми представлениями, которые содержались в монографии названных авторов, и поэтому игнорировать их нет оснований. Вместе с тем для практической работы ее использования явно недостаточно, поскольку не меньшее значение для решения вопроса о выборе метода хирургического лечения и определения операбельности больного имеют еще исходное место и распространение опухоли в базо- и интракраниальной областях и ее топографические взаимоотношения с окружающими анатомическими образованиями. К их числу следует отнести околоносовые пазухи, крыловидно-небную ямку, ретромаксиллярное пространство, подвисочную область, глазницу, основание черепа и др. Поэтому мы сочли целесообразным дополнительно разделить наших больных на 2 группы: 1) с локализацией неоплазмы в пределах носоглотки и полости носа с незначительными деструктивными изменениями с их стороны и 2) выходом ЮАФ за пределы этих изменений, как это делал Р. Г. Анютин [1]. Однако этого оказалось недостаточно, поскольку распространение опухоли во 2-й группе больных было неоднотипным. У одних она проникала в основную пазуху, смещала внутреннюю стенку верхнечелюстной пазухи, клетки решетчатого лабиринта и тем самым сокращала их размеры, обнаруживалась в крыловидно-небной ямке и ретромаксиллярном пространстве, зачастую расширенных. У других опухоль уходила за пределы этих анатомических образований в подвисочно-щечную область и характеризовалась признаками смещения скелета глазницы и скуловой кости, что сопровождалось экзофтальмом и выраженной деформацией лица. У третьих наряду с указанными вариантами распространения определялись симптомы проникновения ЮАФ через основание черепа.

Учитывая эти данные, по предложению Г. А. Фейгина мы позволили себе дополнить классификацию ЮАФ Е. Н. Мануйлова и И. Т. Батюнина (1971) стадиями развития опухоли I—IV. Классификация ЮАФ по стадиям либо категориям, в том числе с учетом клинических симптомов заболевания, была предметом ранее сделанных сообщений [1; 2; 6]. Однако в них такое разделение осуществлялось независимо от анатомического исхода опухоли и без четкого определения ее признаков, позволяющих оценить потенциальную возможность интракраниального распространения, в зависимости от того или иного исходного места роста. Поэтому представленная нами классификация является модифицированной (табл. 1).

Клиническое обследование, в том числе включающее КТ и магнитно-резонансную томографию, позволяет эффективно использовать эту классификацию в практической работе вследствие того, что определение стадий развития ЮАФ базируются на определении объема и распространения опухоли и деструктивных изменений, обусловленных ее ростом.

К этому следует добавить, что КТ позволяет определить исходное место развития опухоли, за исключением тех случаев, когда распространенный процесс соответствует III и IV стадии сфеноэктоидальных и птеригомаксиллярных вариантов ЮАФ.

Не менее важно то, что благодаря указанным методам томографии удается определить анатомические регионы поражения, без чего немислим рациональный выбор способа удаления опухоли, гарантирующий большую безопасность хирургического вмешательства, предельно возможный контроль и радикализм его выполнения.

Проведенное нами разделение больных по исходу ЮАФ на сфеноэктоидальный и птеригомаксиллярный варианты в III и IV стадиях не претендует на абсолютную точность, поскольку о варианте опухоли при таком их развитии можно судить лишь по некоторым клиническим признакам и данным КТ, не являющимся патогномоничными.

В целях демонстрации частоты использования различных доступов для удаления ЮАФ приводим сводную таблицу данных (табл. 2).

Согласно этим данным, в нашей клинике для удаления ЮАФ использовался расширенный вариант боковой ринотомии в 48 случаях. Опухоль удаляли через естественный путь у 12 больных. К доступу по Денкеру и комбинированному доступу (боковая ринотомия и доступ по Лауреру—Болону) в клинике прибегли соответственно в 2 и 4 случаях, к классическому доступу по Лауреру—Болону — в 3. Эти доступы позволили удалить опухоль у 68 больных, за исключением одного, умершего во время операции. При этом такая хирургическая задача была решена при первом вмешательстве у 60 больных, при повторном — у 9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из приведенных данных, наиболее часто для удаления ЮАФ мы использовали доступ, получаемый после завершения расширенной боковой ринотомии. Это понятно, поскольку такой доступ позволяет контролировать осуществить хирургические манипуляции в носоглотке, полости носа, решетчатом лабиринте, верхнечелюстной и основной пазухах, крыловидно-небной ямке, ретромаксиллярном пространстве и иногда даже в подвисочной области. Иными словами, он охватывает анатомические регионы, в которые может распространяться неоплазма в III—IV стадии всех исходных вариантов ЮАФ (см. табл. 1).

В 2 случаях использовался доступ по Денкеру. В этих наблюдениях опухоль, по данным КТ, находилась в задних отделах полости носа и ограничено в носоглотке со стороны поражения. Такая особенность ее расположения затрудняла хирургические манипуляции под контролем пальца и захват ее щипцами Юраша. Поэтому в этих случаях доступ со щадящим выполнением операции по Денкеру был признан наиболее надежным. Через естественные пути ЮАФ была удалена у 12 больных. При этом в 9 случаях при базальном варианте опухоли и в 3 — при сфеноэктоидальном. Во всех этих наблюдениях на КТ тень от опухоли накладывалась на носоглотку, ту или иную половину носа. В 6 из них она несколько расширяла границы этих анатомических образований, а в 3 — дополнительно проникала в основную пазуху.

Результаты пальцевого исследования у всех этих больных позволили предполагать, что опухоль будет прочно захватываться щипцами Юраша. В 3 случаях, при птеригомаксиллярном варианте опухоли, мы использо-

Таблица 1

Классификация ЮАФ в зависимости от стадии развития процесса и исходного места роста по данным КТ

Стадии	Вариант роста		
	Базальный (купол носоглотки)	Сфеноэтомидальный (передняя и нижняя стенки основной пазухи)	Птеригомаксиллярный (медиальная пластинка крыловидного отростка основной кости, вертикальная пластинка небной кости)
I	Опухоль на широком основании, расположенная с одной стороны свода носоглотки, нарушающая носовое дыхание с одной стороны	Опухоль на широком основании на уровне передней и нижней стенок основной пазухи занимает одну половину носоглотки и задние отделы полости носа. Дыхание через нос отсутствует с одной стороны	Опухоль располагается в заднем отделе половины носа и переднебоковой части носоглотки. Задняя часть стенки носоглотки свободна. Дыхание отсутствует через одну половину носа
II	Опухоль занимает носоглотку и распространяется в одноименную половину носа, отклоняя перегородку носа в противоположную сторону. Деформация передней стенки основной пазухи. Дыхание отсутствует через обе половины носа	Опухоль занимает носоглотку, смещает стенку основной пазухи и проникает в нее и в нос, отклоняет перегородку носа в противоположную сторону, сдавливает и смещает клетки решетчатого лабиринта, внутреннюю стенку основной пазухи, уменьшая ее размеры. Дыхание через нос отсутствует	Опухоль, уже больших размеров, находится в задней части половины носа и носоглотке. Через крыловидно-небное отверстие она проникает в одноименную ямку и позадищелюстное пространство, расширяя их размеры соответственно объему этой части неоплазмы
III	Из-за больших размеров опухоли появляется остеопороз от давления передней стенки основной пазухи и носовой перегородки, смещение внутренней стенки верхнечелюстной пазухи, клеток решетчатого лабиринта и спереди мягкого и твердого неба	Опухоль занимает носоглотку и половину носа, значительно расширяя их размеры за счет смещения и деструкции костных стенок верхнечелюстной и основной пазух, клеток решетчатого лабиринта. Она определяется в крыловидно-небной ямке и зачелюстном пространстве, в подвисочной ямке. На этом фоне определяется расширение их размеров, обусловленное деструктивными изменениями лицевого скелета в связи со смещением перегородки носа, уменьшением размеров верхнечелюстной пазухи, исчезновением ячеистых структур решетчатого лабиринта, деформацией глазницы, смещением скуловой дуги и кости. В результате определяется деформация лица и смещение глазного яблока	
IV	Наряду с более выраженным объемом и перечисленными деструктивными изменениями опухоль спускается в ротоглотку, иногда ниже, обуславливая нарушение приема пищи и дыхания	Наряду с перечисленными особенностями, характерными для ЮАФ III стадии, имеющей сфеноэтомидальный и птеригомаксиллярный исходный рост, имеются признаки проникновения опухоли через основание черепа и/или слепота на стороне опухоли	

вали доступ по Лауэрсу—Болону, который позволяет визуально контролировать удаление опухоли из крыловидно-небной ямки, ретромаксиллярного пространства и подвисочно-щечной области. И, наконец, у 4 больных при IV стадии развития ЮАФ был использован вариант доступа, в котором, по предложению профессора Г. А. Фейгина, сочетались расширенная боковая ринотомия и доступ по Лауэрсу—Болону. Последний доступ не позволяет контролировать манипуляции в полости носа, носоглотке и основной пазухе и обуславливает необходимость проведения манипуляций в них под пальцевым контролем. Однако при распространенном процессе и на фоне сильного кровотечения такой контроль не может быть признан надежным. В то же время расширенная боковая ринотомия не может гарантировать надежность хирургических манипуляций при значительном распространении опухоли в подвисочно-щечную область. Поэтому объединение этих двух доступов, т. е. новый вариант доступа, ликвидирует недостатки, свойственные

боковой ринотомии и операции Лауэрса—Болона. Тем самым он позволяет более надежно манипулировать при удалении ЮАФ с крайним распространением и даже при проникновении ее через среднюю черепную ямку, как это было у 6 из представленных больных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, удаление ЮАФ через естественные пути удается произвести чаще при базальном варианте опухоли при I, II и даже иногда при III стадии ее развития. В последнем случае не только расширяются от давления размеры носоглотки и полости носа за счет смещения носовой перегородки, но и на КТ определяется резорбция от давления передней стенки основной пазухи и тень опухоли накладывается на ее регион. Иногда, только если носоглоточная часть ЮАФ при сфеноэтомидальном варианте достигает значительных размеров (чаще при II стадии опухоли), возможно также удаление опухоли через естественные пути. В I стадии этого варианта ЮАФ

Таблица 2

Частота использования различных хирургических доступов для удаления ЮАФ

Доступ	Число больных	
	абс.	%
Естественный путь	12	17
По Денкеру	2	3
Через боковую ринотомию, в том числе в расширенном ее варианте	48	70
По Лауэрсу—Болону	3	4
Комбинированный (боковая ринотомия и доступ по Лауэрсу—Болону)	4	6
Всего	69	100

удаление ее через естественные пути может быть затруднено из-за неудовлетворительного пальцевого контроля и ненадежного захвата опухоли щипцами Юраша. Поэтому в такой ситуации может быть использован щадящий вариант доступа по Денкеру, при котором сохраняется передняя половина слизистой оболочки боковой стенки носа и носовых раковин. Удаление ЮАФ с использованием доступа по Лауэрсу—Болону осуществлялось при III—IV стадии птеригомаксиллярного варианта ЮАФ. Чаще всего при распространенных ЮАФ более надежным доступом является расширенная боковая ринотомия. И только в отдельных, крайне запущенных слу-

чаях может быть обоснован доступ, в котором комбинируются боковая ринотомия и доступ по Лауэрсу—Болону (доступ по Г. А. Фейгину).

Как следует из изложенного, для реализации тактических основ хирургического лечения классификация ЮАФ весьма удобна, а определению варианта опухоли и стадии ее развития в значительной мере помогает КТ. Это дает нам право считать, что и предложенная классификация, и КТ должны занимать достойное место в диагностике и лечении больных с ЮАФ. При этом КТ играет особую роль в выборе оптимального варианта хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аниютин Р. Г. Лечение больных юношеской ангиофибромой основания черепа (современные методы диагностики и лечения): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1987. — 18 с.
2. Рзаев Р. М. Совершенствование методов удаления ювенильной ангиофибромы носоглотки: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Баку, 2005. — 44 с.
3. Yi Z. X., Li Z. C., Cheng J. M. Huge nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension: change in the dura mater and choice of surgical management // J. Laryngol. Otol. — 2007. — Vol. 121. — P. 1108—1112.
4. Захарченко А. Н., Яблонский С. В. Хирургическое лечение юношеской ангиофибромы основания черепа // Тез. докл. Российской конференции оториноларингологов «Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха», Москва, 19—20 ноября 2002 г. — С. 222—223.
5. Мануйлов Е. Н., Батюнин И. Т. Юношеская ангиофиброма основания черепа. — М.: Медицина, 1971. — 144 с.
6. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma in a tertiary centre: ten-year experience / Tang I. P., Shashinder S., Gopala Krishnan G., Narayanan P. // Singapore Med. J. — 2009. — Vol. 50, N 3. — P. 261—264.
7. Anadolu Y. Extranasepharyngeal angiofibroma of the head and neck in women // Am. J. Otolaryng. — 2003. — Vol. 24, N 6. — P. 413—416.
8. Cohnen M. Paranasal sinuses // Head and Neck / Moedder U., Andersen K., Engelbrecht V. — Stuttgart — New York, 2008. — P. 76—106.

Поступила 30.11.2010

Gennadiy Olegovich Minenkov¹, Bulat Dzhyrylkasynovich Shalabayev²

**TO THE ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY AS A TOOL FOR MORE
ACCURATE DISEASE CLASSIFICATION, ASSESSMENT OF DISEASE
EXTENTION AND CHOICE OF SURGICAL ACCESS IN PATIENTS WITH
JUVENILE ANGIOFIBROMA OF SKULL BASE**

*¹ MD, PhD, Head, Computed Tomography Department, Medical Center Medipol
(37, ul. Abaya, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic)*

*² MD, PhD, Physician, ENT Department, National Hospital
(1, ul. Togolok-Moldo, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic)*

Address for correspondence: Minenkov Gennadiy Olegovich,
Medical Center Medipol, 37, ul. Abaya, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic;
e-mail: gmo1976@rambler.ru

The purpose of this study was to analyze diagnostic potential of computed tomography in assessment of disease extension and choice of access for surgical removal of angiofibroma of skull base. We analyzed in detail computed tomograms of 69 patients. Basing on the computed tomography findings basocranial and intracranial extension of angiofibroma was monitored and rationale for choice of surgical access for removal of the tumor was analyzed. Besides, we developed a unified classification of basocranial angiofibromas with respect to disease advance and original site of growth basing on the analysis of computed tomography findings. Final diagnoses were confirmed by pathology study in all cases.

Key words: computed tomography, juvenile angiofibroma, classification, surgical treatment.

Татьяна Алексеевна Назаренко¹, Надежда Юрьевна Шарипова²,
Анастасия Анатольевна Пароконная³, Михаил Иванович Нечушкин⁴,
Игорь Константинович Воротников⁵, Елена Борисовна Кампова-Полевая⁶,
Нино Амирановна Ревшвили⁷, Наиль Садыкович Камалетдинов⁸

ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России (117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, г. 4)

² Аспирант, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздравсоцразвития России (117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, г. 4)

³ Д. м. н., научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение хирургии опухолей молочных желез НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение хирургии опухолей молочных желез НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ К. м. н., научный сотрудник, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздравсоцразвития России (117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, г. 4)

⁸ Лаборант-исследователь, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздравсоцразвития России (117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, г. 4)

Адрес для переписки: 117513, РФ, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции;
Надежда Юрьевна Шарипова; e-mail: oncofertility@mail.ru

В связи с высокой вероятностью потери репродуктивной функции у онкологических больных специалисты разных стран ищут оптимальный метод сохранения фертильности у пациенток данной группы. Приведены данные о влиянии химиотерапии рака молочной железы на репродуктивную функцию, а также собственный опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий у молодых больных раком молочной железы в целях получения и криоконсервации эмбрионов для отсроченной реализации репродуктивной функции. Сформулированы некоторые рекомендации для пациенток, желающих сохранить генетический материал перед проведением гонадотоксичного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, сохранение фертильности, экстракорпоральное оплодотворение.

В настоящее время, когда проводится интенсивное и во многих случаях эффективное лечение злокачественных опухолей, молодые пациентки, перенесшие злокаче-

ственные заболевания, хотят продолжить полноценную жизнь. В связи с этим важной задачей становится сохранение у них репродуктивной функции.

В мире активно разрабатываются стратегии, ставящие целью сохранение и восстановление детородной функции у женщин, получавших химио- и лучевую терапию. Методики защиты яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, в том числе криоконсерва-

© Назаренко Т. А., Шарипова Н. Ю., Пароконная А. А.,
Нечушкин М. И., Воротников И. К., Кампова-
Полевая Е. Б., Ревшвили Н. А., Камалетдинов Н. С., 2011
УДК 618.19-006.6-08:618.177-089.888.11

ция и трансплантация ткани яичников, криоконсервация ооцитов и эмбрионов, позволяют с определенной надеждой смотреть в будущее женщинам, которым ранее угрожал риск бесплодия в результате лечения [1—3].

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место и составляет 19,8% в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями [4]; около 15% женщин, страдающих РМЖ, моложе 45 лет [5]. При I—II стадиях заболевания 5-летняя выживаемость составляет около 90%, однако в 61—95% случаев женщина теряет способность к деторождению вследствие гонадотоксичного воздействия проводимого лечения [6—8].

Механизмы поражения яичников при химиотерапии изучены недостаточно. В эксперименте показано, что химиопрепараты первично влияют на примордиальные фолликулы посредством стимуляции апоптотических изменений в клетках прегранулезы, что ведет к гибели фолликула [9].

При этом степень нарушения функции яичников может варьировать от транзиторной аменореи до развития преждевременного истощения яичников и зависит от возраста женщины, протокола лечения и дозы химиопрепарата. Различные классы химиопрепаратов, а также их суммарная доза по-разному влияют на функцию яичников. Ниже представлено распределение химиопрепаратов по степени гонадотоксичности.

I. Высокотоксичные препараты — алкилирующие средства (неспецифические цитостатики):

- азотистые изотиоцианаты;
- циклофосфамид;
- мелфалан;
- хлорамбутил;
- хлорметин;
- производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин);
- алкилсульфонаты (бусульфан);
- производные метилгидразина (прокарбазин).

II. Препараты средней токсичности:

- платиновые координационные комплексы (цисплатин, карбоплатин; неспецифические цитостатики);
- противоопухолевые антибиотики (доксорубин; неспецифический цитостатик).

III. Препараты низкой токсичности

- аналоги фолиевой кислоты (метотрексат; специфический цитостатик);
- аналоги пиримидина (фторурацил; специфический цитостатик);
- противоопухолевые антибиотики (блеомицин, дактиномицин; неспецифические цитостатики);
- алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин; специфические цитостатики).

Использование алкилирующих препаратов в схемах лечения РМЖ приводит к наиболее высокому риску развития аменореи; при этом чем больше кумулятивная доза циклофосфамида, тем выше частота наступления преждевременной менопаузы. Так, при использовании режима химиотерапии CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) частота аменореи составляет 40% у молодых женщин и 76% у женщин старше 40 лет [10]. Применение режима FAC (циклофосфамид, доксорубин, фторурацил) приводит к менопаузе у 60% пациенток [11]. Схемы

лечения, содержащие антрациклины, ассоциируются с более низкой частотой развития аменореи, вероятнее всего, в связи с более низкой кумулятивной дозой циклофосфамида. Применение режима AC (циклофосфамид, доксорубин) обуславливает развитие аменореи у 34% женщин [12]. Применение таксанов совместно с режимом AC повышает риск развития аменореи у женщин старше 40 лет, однако у молодых пациенток таксаны не влияют существенным образом на функцию яичников, и у большинства пациенток менструальный цикл восстанавливается в течение 6 мес [13]. По данным Y. L. Tham и соавт. (2007), добавление паклитаксела к схеме AC у 116 пациенток привело к наступлению аменореи у 85% женщин старше 40 лет и у 61% моложе 40 лет [13]. В то же время использование схемы AC у 75 больных привело к развитию аменореи у 44% молодых пациенток и у 81% больных более старшего возраста [13].

В связи с высокой вероятностью потери репродуктивной функции у онкологических больных специалисты многих стран ищут оптимальный метод сохранения фертильности у пациенток данной группы. Криоконсервация ткани яичников с последующей трансплантацией или культивированием ооцитов *in vitro* может быть перспективной методикой в будущем, однако обуславливает необходимость серьезных исследований и является экспериментальной в настоящее время. Криоконсервация ооцитов может использоваться у женщин, не имеющих полового партнера, однако эффективность такой методики остается невысокой. Криоконсервация эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для отсроченной реализации репродуктивной функции на данный момент является наиболее эффективным и приемлемым методом.

Выживаемость эмбрионов после размораживания составляет в среднем 70%, а частота наступления беременности достигает 60% [14]. Очевидно, что такой способ сохранения генетического материала можно считать практически идеальным для женщин репродуктивного возраста при угрозе потери функции яичников. В норме у женщины в течение одного менструального цикла созревает одна яйцеклетка, и теоретически после ее забора и оплодотворения можно криоконсервировать один эмбрион. Однако потери на всех этапах этой процедуры неизбежны и достаточно велики — до 50%. В связи с этим специалисты прибегают к так называемой контролируемой гиперстимуляции яичников, цель которой — получение большего (от 5 до 10 и более) числа ооцитов, их оплодотворения с последующей криоконсервацией нескольких эмбрионов. Таким образом, создается запас, обеспечивающий эффективность дальнейших мероприятий.

Стимуляция яичников приводит к значительному повышению уровней половых стероидов по сравнению с нормой, что нежелательно для гормонозависимых опухолей, таких, как РМЖ и ряд злокачественных новообразований женских половых органов. В этой связи специалисты разрабатывают различные протоколы стимуляции, способные совместить как эффективность, так и безопасность лечения.

Поиск способов управления менструальным циклом, обеспечивающих возможность получения достаточного

числа ооцитов, при относительной безопасности и «защите» организма женщины от высоких уровней половых стероидов, является актуальной и не вполне решенной задачей. В своем исследовании мы попытались оценить состояние овариального резерва и разработать тактику ведения больных РМЖ репродуктивного возраста, позволяющую криоконсервировать ооциты или эмбрионы для отсроченной реализации репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены 23 больные РМЖ молодого возраста (до 37 лет) с благоприятным прогнозом заболевания, желающие в дальнейшем иметь детей. Пациентки были направлены онкологами РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России для решения вопроса о возможности сохранения генетического материала перед проведением адъювантной и/или неоадъювантной полихимиотерапии. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России и проводится при наличии информированного согласия пациентки. Для осуществления программы ЭКО с последующей криоконсервацией эмбрионов были отобраны 10 пациенток с морфологически подтвержденным РМЖ I—III стадий. Предварительно по анамнестическим и клиническим данным онкологи оценивали перспективы и возможность благоприятного течения заболевания. На амбулаторном этапе обследования или на этапе стационарного лечения оценивали стадию заболевания (размер опухоли, количество метастатических лимфатических узлов), рецепторный статус, степень злокачественности опухоли, определяли наличие или отсутствие экспрессии гена *HER2-neu* в опухоли. Устанавливали связь с «семейной предрасположенностью» к РМЖ. В ряде случаев проводили исследование для выявления мутаций генов *BRCA1/2*. Тактику лечения определяли совместно гинекологи-репродуктологи и онкологи. Вопрос о времени начала химиотерапии — до или после хирургического лечения — решался индивидуально.

На первом этапе у всех 23 пациенток был оценен овариальный резерв: уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E_2), антимюллерового гормона (АМГ) в сыворотке крови на 2—3-й день менструального цикла, объем яичников и число антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании.

У 10 больных из группы проведена программа сохранения генетического материала путем криоконсервации эмбрионов, полученных в результате контролируемой индукции овуляции. Программа проведена до начала химиотерапии. На 2—3-й день менструального цикла, после оценки овариального резерва, начинали протокол стимуляции функции яичников. Каждые 2—3 дня выполняли ультразвуковое исследование для оценки фолликулярного роста, а также гормональные исследования. При достижении фолликулами размеров 18—20 мм вводили овуляторную дозу хорионического гонадотропина, после чего через 36 ч производили трансвагинальную пункцию

яичников и забор ооцитов. После оценки качества полученных ооцитов осуществляли их оплодотворение либо методом ЭКО — у 2 пациенток, либо методом ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) — у 7 пациенток (рис. 1).

Криоконсервацию эмбрионов производили на 5-е сутки культивирования на стадии бластоцисты (рис. 2): в одном случае на стадии 8 бластомеров (рис. 3), в 6 случаях — методом медленного замораживания, в 2 случаях произведена витрификация (быстрое замораживание).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил 28 лет (от 23 до 37 лет). У 3 женщин была диагностирована I стадия заболевания, у 5 — IIА, у 2 — III. По данным гистологического исследования у 7 пациенток выявлен инфильтративный протоковый рак, в одном случае — инфильтративный дольковый, в 2 случаях — слизистый рак. Все опухоли были 2-й и 3-й степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования у 9 из 10 пациенток определялись «рецепторположительные» опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерону. Повышенной экспрессии гена *Her2/neu* не было выявлено ни в одном случае. При генетическом исследовании мутации генов *BRCA1/2* не обнаружены. Хирургическое лечение проведено 8 пациенткам (у 6 выполнена радикальная резекция молочной железы, у 2 — радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц). Двум женщинам на момент обращения лишь планировалось хирургическое лечение, у одной из них — после неоадъювантной химиотерапии. У всех 8 пациенток в плане комбинированного и комплексного лечения рака рекомендованы проведение от 4 до 6 курсов адъювантной полихимиотерапии, курс лучевой терапии и последующая гормональная терапия тамоксифеном после медикаментозной кастрации с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона — агнРГ (гозерелин, 3,75 мг).

При оценке репродуктивной функции и овариального резерва не было выявлено значительных отклонений от нормы. Средний возраст первой менструации (менархе) составил 13 лет (12—15 лет). У 9 женщин отмечался регулярный менструальный цикл, у одной — нарушение

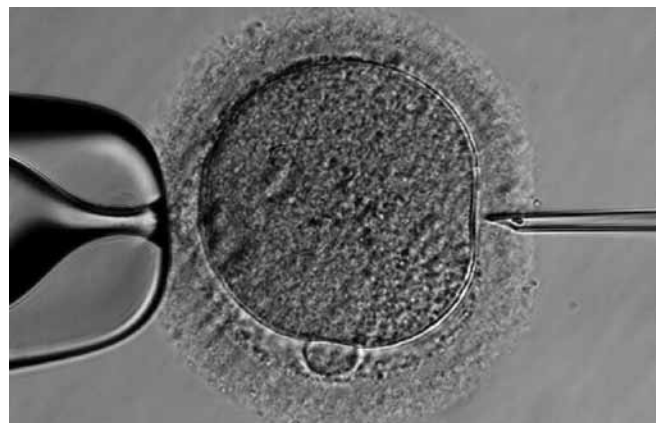


Рисунок 1. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит.

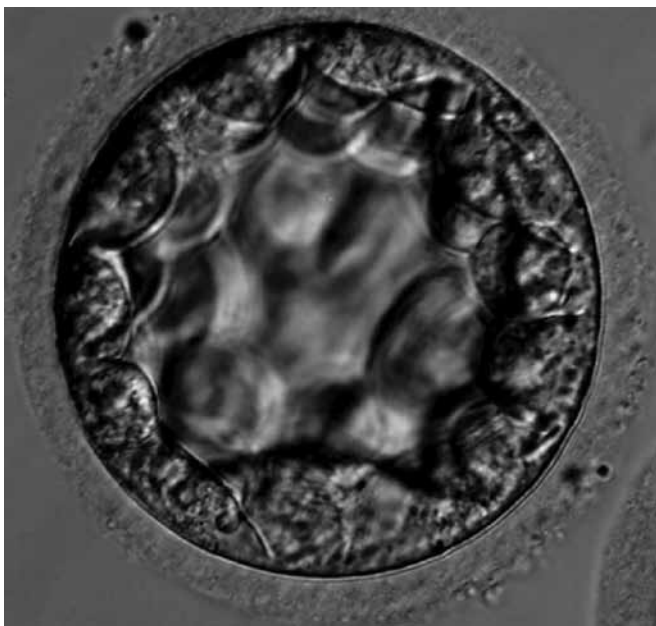


Рисунок 2. Бластоциста.

менструального цикла по типу олигоменореи. Средний уровень ФСГ в плазме крови составил 6,22 МЕ/л (4,1—12,5 МЕ/л), уровень АМГ — 2,7 нг/мл (0,47—5,29 нг/мл). У 6 пациенток были самостоятельные беременности, лишь у 2 закончившиеся родами. Таким образом, только у 2 женщин из 10 на момент обращения были дети, а остальные планировали реализовать репродуктивную функцию в будущем. У всех женщин были мужья либо половые партнеры.

По методу управления менструальным циклом пациентки были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 4 женщины, у которых использовали протокол с аГнРГ, 2-ю группу составили 3 пациентки, у которых использовали протокол с депо-формами аГнРГ, 3-ю группу — 2 пациентки, у которых был произведен забор ооцитов в «модифицированном» естественном цикле с применением антагонистов ГнРГ и овуляторной дозы хорионического гонадотропина человека. У одной пациентки использован протокол с использованием ингибиторов ароматазы и гонадотропинов. Параметры проведенных циклов приведены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе обобщен первый опыт забора ооцитов, их оплодотворения и криоконсервации полученных эмбрионов у больных РМЖ для отсроченной реализации репродуктивной функции. Проведенное исследование, а также опыт зарубежных исследователей позволили сформулировать некоторые рекомендации для пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию.

Отбор пациенток репродуктивного возраста должен производиться онкологом на основании данных о стадии заболевания, об особенностях его течения и прогноза. Пациентки должны быть проинформированы о возможном использовании полихимиотерапии в плане

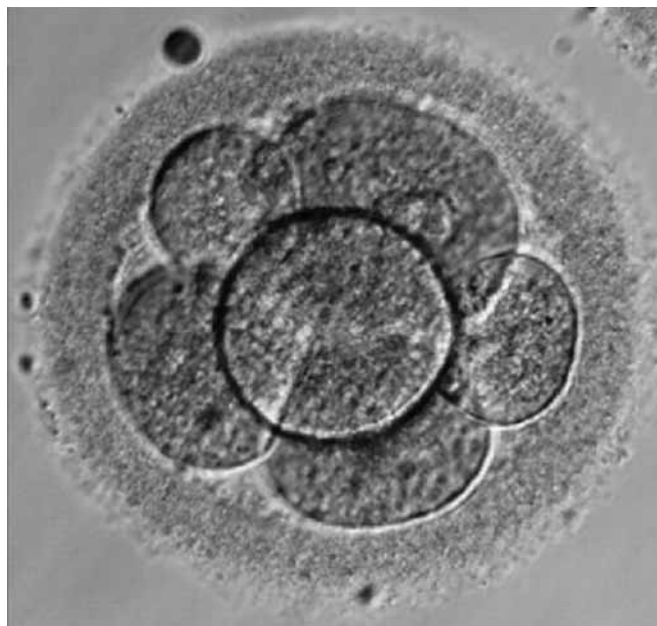


Рисунок 3. Эмбрион на стадии 8 бластомеров.

комплексного лечения и о возможной потере фертильности. Время проведения программы сохранения генетического материала определяется индивидуально, однако наиболее благоприятным, по-нашему мнению, является период после хирургического лечения до начала химио- и лучевой терапии, так как именно в этот период можно иметь полную информацию о стадии процесса, поражении лимфатических узлов, генетическом и гормональном статусе опухоли. Указанная информация крайне необходима для определения прогноза течения заболевания и выбора тактики управления менструальным циклом.

Важнейшими факторами, определяющими развитие преждевременной недостаточности яичников, вызванной химиотерапией, являются возраст пациентки, состояние овариального резерва, вид препарата и его суммарная доза. В связи с этим у всех пациенток необходимо проводить оценку овариального резерва путем подсчета числа антральных фолликулов и определения гормональных маркеров (АМГ, ингибин В, ФСГ) и определять потенциальный риск в зависимости от вида предстоящего лечения (от схемы химиотерапии). При желании женщины сохранить свой генетический материал для отсроченной реализации репродуктивной функции она должна быть проинформирована о наличии такой возможности.

Несмотря на то что этот мультидисциплинарный раздел медицины находится в стадии разработки и многие вопросы не решены окончательно, представляется важным и необходимым продолжение и расширение этого направления, имеющего несомненную клиническую, научную и социальную значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeruss J. S., Woodruff T. Preservation of Fertility in Patients with Cancer // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 9. — P. 902—911.
2. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients / Maltaris T., Weigel M., Mueller A., Schmidt M.,

Таблица

Параметры проведенных циклов

Параметр	1-я группа (аГнРГ + ФСГ; n = 4)	2-я группа (депо-аГнРГ + ФСГ; n = 3)	3-я группа («модифицированный» естественный цикл; n = 2)	4-я группа (ИА+ФСГ; n = 1)
Возраст, годы	31 (23—37)	33,6 (32—36)	32 (30—34)	27
Базальный уровень ФСГ, МЕ/л	6,97	5,7 (4,6—6,9)	5,9	5,3
АМГ, нг/мл	2,06	3,62 (0,47—5,29)	1,7	2,67
Уровень E ₂ в день введения ХГ, пмоль/л	2904	4727 (25—9962)	524	3611
Доза ФСГ в сутки, МЕ	150—225	75—225	—	150—225
Суммарная доза ФСГ, МЕ	2100 (1800—3000)	1475 (900—2400)	—	1275
Число фолликулов	10,5 (4—18)	10,5 (8—13)	1	16
Число ооцитов	8,75 (3—16)	7 (5—9)	1	12
Число ооцитов стадии 2PN	5,75 (1—10)	4 (1—7)	1	7
Число криоконсервированных эмбрионов	4,75 (1—9)	4	2	5
Число дней стимуляции	8 (6—10)	12 (10—14)	4	11

ИА — ингибиторы ароматазы; ХГ — хорионический гонадотропин.

Seufert R., Fischl F., Koelbl H., Dittrich R. // *Breast Cancer Res.* — 2008. — Vol. 10. — P. 206—214.

3. Sonmezer M., Oktay K. Fertility Preservation in Young Women Undergoing Breast Cancer Therapy // *Oncologist.* — 2006. — Vol. 11, N 5. — P. 422—434.

4. Давыдов М. И., Летагин В. П. Практическая маммология. — М.: Практическая медицина, 2007. — С. 8—9.

5. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women / Hankey B. F., Miller B., Curtis R., Kosary C. // *J. Natl. Cancer Institute Monograph.* — 1994. — Vol. 16. — P. 7—14.

6. Goldhirsch A., Gelber R. D., Castiglione M. The International Breast Cancer Study Group. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients // *Ann. Oncol.* — 1990. — Vol. 1. — P. 183—188.

7. Incidence, time course and determinants of menstrual bleeding after cancer treatment: a prospective study / Petrek J. A., Naughton M. J., Case L. D., Paskett E. D., Naftalis E. Z., Singletare S. E., Sukumvanich P. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1045—1051.

8. Reh A., Oktem O., Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observation analysis by menstrual history and ovarian reserve markers // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90, N 5. — P. 1635—1639.

9. Oktay K., Oktem O. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve // *Cancer. Res.* — 2007. — Vol. 67, N 21 — P. 10 159—10 162.

10. Bines J., Oleske D. M., Cobleigh M. A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1718—1729.

11. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial / Venturini M., Del Mastro L., Aitini E., Baldini E., Caroti C., Contu A., Testore F., Brema F., Pronzato P., Cavazzini G., Sertoli M. R., Canavese G., Rosso R., Bruzzi P. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2005. — Vol. 97. — P. 1724—1733.

12. Bines J., Oleske D. M., Cobleigh M. A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1718—1729.

13. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane / Tham Y. L., Sexton K., Weiss H., Elledge R., Friedman L. C., Kramer R. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 126—132.

14. Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients // *Hum. Reprod. Update.* — 2004. — Vol. 10. — P. 251—266.

Поступила 14.01.2011

*Tatiana Alexeyevna Nazarenko¹, Nadezhda Yurievna Sharipova²,
Anastasia Anatolievna Parakonnaya³, Mikhail Ivanovich Nechushkin⁴,
Igor Konstantinovich Vorotnikov⁵, Elena Borisovna Kampova-Polevaya⁶,
Nino Amiranovna Revishvili⁷, Nail Sadykovich Kamaletdinov⁸*

POSSIBILITY OF GENETIC MATERIAL PRESERVATION FROM BREAST CANCER PATIENTS

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology,
Postgraduate Professional Medical Education Department, I. M. Sechenov First MSMU
(4, ul. Academica Oparina, Moscow, 117513, RF)

² Postgraduate Student, Reproductive Function Preservation and Restoration Department,
V. I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center
(4, ul. Academica Oparina, Moscow, 117513, RF)

³ MD, PhD, DSc, Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Breast Tumor Surgery Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁶ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Breast Tumor Surgery Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁷ MD, PhD, Researcher, Reproductive Function Preservation and Restoration Department,
V. I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center
(4, ul. Academica Oparina, Moscow, 117513, RF)

⁸ Laboratory Assistant-Researcher, Reproductive Function Preservation and Restoration Department,
V. I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center
(4, ul. Academica Oparina, Moscow, 117513, RF)

Address for correspondence: Sharipova Nadezhda Yurievna, Reproductive Function Preservation and
Restoration Department, V. I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center, 4,
ul. Academica Oparina, Moscow, 117513, RF; e-mail: gleamhope@mail.ru

Cancer patients are at high risk of fertility loss and researchers worldwide try therefore to find optimal methods to preserve reproductive function in women with cancer. The paper summarizes chemotherapy effects on reproductive function and the authors' own experience in assistant reproductive technologies for young patients with breast cancer aimed to obtain and cryopreserve embryos for delayed reproduction. Several recommendations are given for patients who desire to preserve genetic material before gonadotoxic treatment.

Key words: breast cancer, fertility preservation, extracorporal fertilization.

Сергей Николаевич Неред¹, Ирина Владимировна Поддубная²,
Иван Сократович Стилиди³, Василий Александрович Шаленков⁴

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ПЕРВИЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, хирургическое отделение № 6 (абдоминальной онкологии) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующая, кафедра онкологии РМАПО (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующий, хирургическое отделение № 6 (абдоминальной онкологии) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, хирургическое отделение № 6 (абдоминальной онкологии) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, хирургическое отделение № 6 (абдоминальной онкологии), Шаленков Василий Александрович; e-mail: shalenkov.vasily@yandex.ru

Представлены результаты лечения 66 больных с осложненными формами первичных неходжкинских лимфом желудка. Кровотечение наблюдалось у 49, стеноз — у 11 и перфорация — у 6 больных. Установлено, что эти осложнения могут развиваться на любой стадии опухолевого процесса и стать главной причиной летального исхода. Выявлены следующие гистологические формы: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 50 (76%), МАЛТ-лимфома — 12 (18,5%), лимфома Беркитта — 4 (6%). У 57 больных выполнены радикальные и паллиативные гастрэктомии и резекции желудка, у — 9 шунтирующие и эксплоративные операции. Общая послеоперационная летальность составила 11%, а в группе радикально оперированных — 2,3%. В дальнейшем все пациенты получали химиотерапию в различных режимах. Выживаемость за 5 и 10 лет больных с осложненными формами лимфом желудка составила 65 и 36%, что практически соответствует результатам лечения неосложненных лимфом желудка. Важная роль в достигнутых результатах принадлежит паллиативным гастрэктомиям и резекциям желудка. Благодаря эффективной химиотерапии 1/3 больных живут более 10 лет после паллиативного вмешательства.

Ключевые слова: лимфома желудка, хирургия, осложнения.

Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют от 5 до 10% всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [1]. С конца 80-х годов прошлого столетия отмечается тенденция к росту заболеваемости НХЛ. Среди экстрадодальных форм НХЛ лимфомы желудочно-кишечного тракта находятся на первом месте. У 96% пациентов имеется изолированное вовлечение в опухолевый процесс одного отдела пищеварительного тракта, и лишь у 4% поражаются два отдела и более [2]. Поражение желудка отмечено в 50—70% случаев [3].

Примерно у 20—25% больных в дебюте заболевания или в процессе лечения диагностируются осложнения опухолевого процесса [2, 4], к которым относятся кровотечения из опухоли, перфорация или стеноз желудка,

вызванные непосредственно опухолью. Развитие таких осложнений может стать причиной смерти больных лимфомами на любой стадии процесса [2].

Несмотря на совершенствование методов консервативной гемостатической терапии и появление интенсивных схем химиотерапии (ХТ), позволяющих в короткие сроки уменьшить явления стеноза, хирургии принадлежит ведущая роль в лечении осложненных форм лимфом. Перфорация желудка служит абсолютным показанием к выполнению экстренной операции [4].

Изучению осложненного рака желудка посвящены многочисленные исследования и диссертационные работы. В то же время анализ осложнений лимфом желудочно-кишечного тракта практически не представлен в отечественной и зарубежной специальной литературе, хотя эта проблема не менее актуальна. Спектр осложнений лимфом такой же, как и при других опухолях желудочно-кишечного тракта, но с учетом приоритетного приме-

нения консервативных методов лечения, в ряде случаев осложнения могут возникать на фоне ХТ, побочное действие которой затрудняет их диагностику и лечение.

Цель нашего исследования заключается в анализе результатов хирургического лечения пациентов с осложненными формами первичных НХЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1984 по 2009 г. по поводу осложнений НХЛ желудка оперированы 66 пациентов (38 мужчин и 28 женщин, средний возраст 51,4 года). Случаи кровотечения из неопухолевых язв и перфорации желудка вне зоны специфического поражения в исследование не включали. Среди осложнений имелись кровотечение — 49 (74%), стеноз — 11 (17%), перфорация — 6 (9%). У всех пациентов диагноз лимфомы был верифицирован методами световой микроскопии и иммуногистохимии. Наблюдались следующие гистологические формы: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 50 (76%), MALT-лимфома — 12 (18,5%), лимфома Беркитта — 4 (6%).

Антральный отдел желудка был поражен у 22 (33%) пациентов, тело — у 9 (14%), проксимальный отдел — у 6 (9%). У 29 (44%) больных наблюдалось тотальное или мультицентрическое поражение желудка. В соответствии с классификацией, утвержденной в Лугано (1993), установлены следующие стадии болезни: Ia — у 2 (3%), Ib — у 24 (36%), IIa — у 8 (12%), IIb — у 11 (17%), IVa — у одного (1,5%), IVb — у 20 (30%) больных.

Для оценки типа роста опухоли использовали эндоскопическую классификацию макроскопических форм лимфом, предложенную Б. К. Поддубным [5] и дополненную О. А. Малыховой [6]. В группе наших пациентов у 5 (7,6%) наблюдалась инфильтративная форма роста, у 12 (18,2%) — экзофитная, у 23 (34,8%) — язвенная и у 26 (39,4%) — смешанная.

У 46 (70%) больных осложнения реализовались до начала ХТ, у 8 (12%) проявились непосредственно во время проведения ХТ, что послужило причиной прерывания курса. У 12 (18%) пациентов осложнения наблюдались после очередного курса лечения. Применялись следующие схемы: АСОР, СНОЕР, СНОР, СОР и МОРР.

В группе больных, получавших ХТ до развития осложнения (n = 20), лейкопения выявлена у 5 (9%), тромбоцитопения — у 6 (9%) и сочетание лейко- и тромбоцитопении — у 9 (14%).

Отдаленные результаты прослежены у всех 59 (100%) больных с осложненными формами лимфом желудка, перенесших хирургическое лечение.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного пакета Statistica для Windows (StatSoft Inc., 2004, версия 6.1). Сравнение полученных значений осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера, достоверность различий показателей выживаемости оценивали по критерию Гехана—Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе зависимости характера осложнений лимфомы желудка от ее гистологической формы характер-

ное для какой-либо конкретной гистологической формы осложнение не выявлено. Кровотечение, перфорация и стеноз наблюдались при диффузной В-крупноклеточной лимфоме в 74, 8 и 18%, при лимфоме Беркитта — в 50, 25 и 25%, при MALT-лимфоме — в 83,3, 8,3 и 8,3% случаев соответственно.

Макроскопические формы лимфомы и характер осложнений представлены в табл. 1.

Кровотечение из опухоли желудка и перфорация при язвенной и смешанной формах роста развивались значительно чаще, чем при инфильтративной и экзофитной формах лимфом (91,3 и 88,5% против 20 и 33,3% соответственно; $p < 0,01$). Инфильтративные и экзофитные формы чаще приводили к стенозу желудка.

Следует отметить, что у пациентов, получавших ХТ (табл. 2), перфорация желудка наблюдалась существенно чаще (в 20% случаев), чем в группе больных без предшествующей ХТ (4,3%; $p = 0,063$). Это может быть обусловлено быстрым некрозом опухоли под влиянием ХТ. Напротив, кровотечение чаще развивалось у больных, не получавших ХТ, хотя, следовало бы ожидать, что ХТ приведет к тромбоцитопении и нарушениям свертывающей системы. В связи с этим мы проанализировали взаимосвязь между характером осложнений и наличием у больных гематологических нарушений (табл. 3).

Гематологические нарушения, в том числе тромбоцитопения, не приводили к увеличению доли кровотечений в структуре осложнений. У пациентов без гематологических нарушений кровотечение составило 84,8% всех осложнений, а при тромбоцитопении — 67% ($p > 0,1$). Преобладание случаев перфорации желудка в группе больных с лейко- и тромбоцитопенией может косвенно указывать на угнетение регенераторных процессов во всех тканях, в том числе в слизистой оболочке желудка.

Более частое развитие стеноза желудка у пациентов, получавших ХТ и имевших гематологические нарушения, может быть обусловлено тем, что это осложнение возникает в более поздние сроки заболевания.

Объем хирургического вмешательства выбирали с учетом распространенности опухолевого процесса и тяжести состояния больного. Выполнены следующие хи-

Таблица 1
Макроскопические формы лимфомы и характер осложнений*

Форма роста	Осложнения			
	кровотечение	перфорация	стеноз	всего
Инфильтративный	1 (20)	1 (20)	3 (60)	5
Экзофитный	4 (33,3)	1 (8,3)	7 (58,3)	12
Язвенный	21 (91,3)	2 (8,7)	0	23
Смешанный	23 (88,5)	2 (7,7)	1 (3,9)	26

* В скобках указаны проценты.

Таблица 2

Вид осложнений до и после ХТ^а

ХТ до развития опухолевых осложнений	Осложнения			
	кровотечение	перфорация	стеноз	всего
Не получали	39 (84,8)	2 (4,3)	5 (10,8)	46
Получали	10 (50)	4 (20)	6 (30)	20

^а В скобках указаны проценты.

рургические вмешательства: гастрэктомия — у 45 (68,2%) пациентов, в том числе у 26 (39%) с резекцией соседних органов, дистальная субтотальная резекция желудка — у 11 (16,6%), проксимальная резекция желудка — у одного (1,5%), илео- и еюностомия — у 2 (3%), тампонада салником язвенного дефекта в опухоли — у одного (1,5%), эксплоративная лапаротомия — у 4 (6%), гастроэнтеростомия — у 2 (3%).

У 43 (65,1%) больных выполнена радикальная операция, у 14 (21,2%) — паллиативная гастрэктомия и резекция желудка, у 4 (6%) — шунтирующие операции и у 5 (7,5%) вмешательство ограничено эксплоративной лапаротомией. Таким образом, у 13,5% больных не удалось удалить опухоль, а соответственно, и источник осложнения. Основной причиной нерезектабельности было наличие местнораспространенной опухоли, врастающей в соседние не подлежащие удалению структуры.

Общая послеоперационная летальность составила 11% (умерли 7 больных). После радикальных вмешательств умер один (2,3%), после паллиативных гастрэктомий и резекций также один (7,1%), после симптоматических и эксплоративных вмешательств — 5 (55,5%). Причиной летальных исходов были после радикальной

Таблица 3

Структура осложнений и гематологические нарушения^а

Гематологические нарушения	Осложнения			
	кровотечение	перфорация	стеноз	всего
Нет	39 (84,8)	2 (4,3)	5 (10,8)	46
Есть	10 (50)	4 (20)	6 (30)	0
тромбоцитопения	4 (67)	1 (16,5)	1 (16,5)	6
лейкопения	—	1 (20)	4 (80)	5
тромбоцитопения и лейкопения	6 (67)	2 (22)	1 (11)	9

^а В скобках указаны проценты.

гастрэктомии — спаечная непроходимость кишечника, осложненная формированием кишечного свища; после паллиативной гастрэктомии — недостаточность пищевода-кишечного анастомоза. В группе больных, подвергшихся симптоматическим и эксплоративным вмешательствам, к летальным исходам привели осложнения, обусловленные неудаленной опухолью: продолжающееся кровотечение у 2 больных, перитонит вследствие перфорации опухоли — у 2. Один пациент умер от сердечно-сосудистой недостаточности. Летальность в зависимости от вида осложнений представлена в табл. 4.

Наиболее тяжелое состояние было у больных с перфорацией желудка, после операции в этой группе умерли 2 из 6 (33,3%). После вмешательства по поводу кровотечения из опухоли умерли 4 из 43 (9,3%) пациентов, а среди больных со стенозом желудка — один из 17 (5,9%).

ХТ, предшествующая операции, приводила к более тяжелому течению послеоперационного периода. Так, послеоперационная летальность в группе пациентов, подвергшихся ХТ, составила 35% (7 из 20 пациентов), а среди 46 больных, не получавших ХТ до развития осложнения, умерших в послеоперационном периоде не было ($p < 0,01$). Это во многом обусловлено преобладанием поздних стадий у больных, получавших ХТ, что не позволило удалить опухоль и тем самым устранить источник осложнений у 5 из 7 умерших. Вместе с тем после гастрэктомии или резекции желудка с предшествующей ХТ умерли 2 (13%) из 15 больных, а среди 42 пациентов, перенесших гастрэктомию или резекцию желудка без предшествующей ХТ, умерших не было ($p < 0,06$).

Из 57 пациентов, оперированных в объеме гастрэктомии и резекции желудка, у 20 (35%) выявлены послеоперационные осложнения. После радикальных вмешательств послеоперационные осложнения наблюдались реже, чем после паллиативных гастрэктомий и резекций желудка (32,5% против 42,8%; $p > 0,1$). Диагностированы следующие осложнения: поддиафрагмальный абсцесс — 3 (5,2%), нагноение операционной раны — 3 (5,2%), ранняя спаечная кишечная непроходимость — 2 (3,5%), перфорация стрессовой язвы тонкой кишки — 1 (1,7%), формирование кишечного свища — 1 (1,7%), несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки — 1 (1,7%), пневмония — 3 (5,2%), панкреатит — 2 (3,5%), анастомозит — 2 (3,5%), пиелонефрит — 1 (1,7%), демпинг-синдром — 1 (1,7%). Таким образом, в 19,3% случаев

Таблица 4

Летальность в зависимости от вида осложнения^а

Осложнения	Число больных	
	всего	умершие
Кровотечение	43	4 (9,3)
Перфорация	6	2 (33,3)
Стеноз	17	1 (5,9)

^а В скобках указаны проценты.

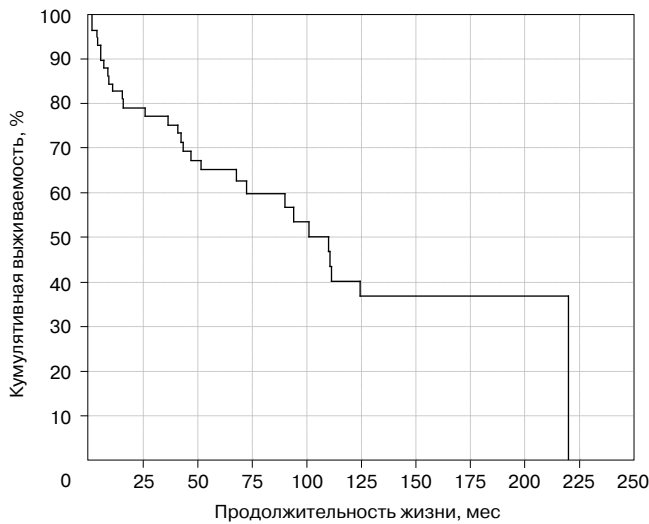


Рисунок 1. Общая выживаемость больных лимфомой желудка исследуемой группы (метод Каплана–Мейера) (n = 59).

выявлены хирургические, а в 15,8% — терапевтические осложнения, при этом наиболее частыми были поддиафрагмальный абсцесс, нагноение послеоперационной раны и пневмония.

Повторная операция потребовалась 4 пациентам. Поводом послужили острая спаечная непроходимость кишечника у 3 больных и перфорация стрессовой язвы тонкой кишки у одного.

Все пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, получали в дальнейшем ХТ в различных режимах.

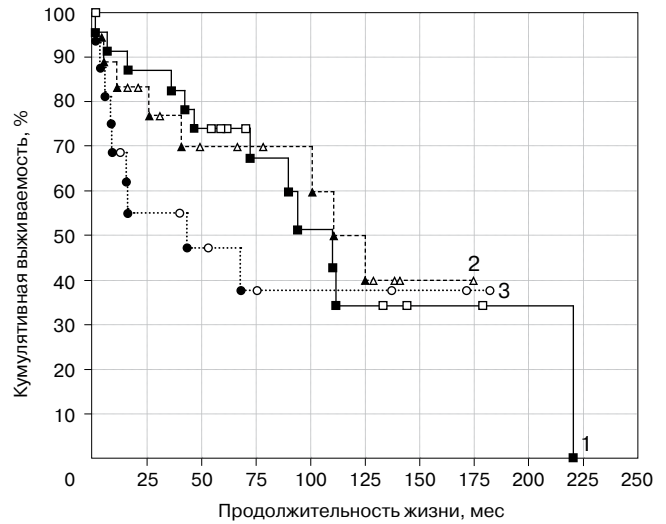
Отдаленные результаты

Общая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 75, 65 и 40% соответственно, медиана продолжительности жизни — 100 мес (рис. 1). Эти показатели соответствуют данным литературы об отдаленных результатах консервативного лечения лимфом желудка [2, 7—9].

Анализ выживаемости с учетом распространенности опухолевого процесса (рис. 2) позволил выявить, что при I и II стадиях заболевания удается достичь высоких отдаленных результатов. При I стадии 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 82, 73 и 34%, медиана продолжительности жизни — 110 мес; при II стадии — соответственно 76, 69 и 39%, медиана выживаемости 110 мес. При IV стадии 3- и 5-летняя выживаемость существенно ниже (55 и 47%), однако и в этом случае более 1/3 больных переживают 10-летний срок после операции.

На рис. 3 показаны кривые выживаемости пациентов после радикальных, паллиативных и эксплоративных операций. Различия по выживаемости в зависимости от радикальности вмешательства были статистически значимыми (p = 0,02).

У радикально оперированных пациентов 3- и 5-летняя выживаемость выше, чем в группе больных, перенесших паллиативную гастрэктомию или резекцию (82 и 73% против 51 и 44%), однако к 10-летнему сроку после вмешательства показатели выравниваются (37 и 35%). Эти результаты показывают, что при лимфоме, в отличие от



	3-летняя, %	5-летняя, %	10-летняя, %	Медиана, мес
I стадия	82	73	34	110
II стадия	76	69	39	110
IV стадия	55	47	37	42

Рисунок 2. Выживаемость в зависимости от стадии заболевания (метод Каплана–Мейера) (p = 0,2). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — I стадия (n = 25); 2 — II стадия (n = 18); 3 — IV стадия (n = 16).

рака желудка, роль паллиативных гастрэктоми и резекций желудка значительно возрастает в связи с наличием эффективных режимов ХТ, позволяющих существенно увеличить продолжительность жизни пациентов. Прогноз у больных с нерезектабельной опухолью крайне плохой. Медиана продолжительности жизни в таких случаях не превышает 7 мес. Однако следует отметить, что и в этой группе, благодаря эффективной ХТ, один больной жил более 3 лет после пробной операции, выполненной по поводу кровотечения из опухоли.

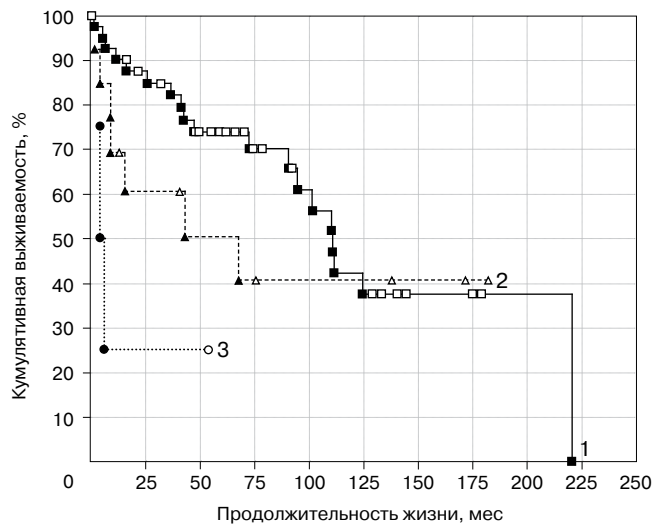
ВЫВОДЫ

Наиболее частыми хирургическими осложнениями у больных лимфомой желудка являются кровотечение из опухоли (74%), стеноз желудка (17%) и перфорация (9%). Эти осложнения создают непосредственную угрозу жизни пациента и могут развиваться на любой стадии опухолевого процесса.

Агрессивная хирургическая тактика позволяет у 86% больных с осложненными формами лимфом желудка удалить пораженный орган и тем самым устранить источник фатального осложнения.

При осложненных формах лимфом желудка радикальные вмешательства дают возможность существенно улучшить 3- и 5-летнюю (82 и 73%) выживаемость по сравнению с паллиативными гастрэктомиями и резекциями желудка (51 и 44%). Однако 10-летняя выживаемость после радикальных или паллиативных операций практически не различается.

Показания к паллиативной гастрэктоми или резекции желудка при осложненных формах лимфом желудка



	3-летняя, %	5-летняя, %	10-летняя, %	Медиана, мес
Радикальные	82	73	37	113
Паллиативные	51	44	35	43
Симптоматические	25	0	0	7

Рисунок 3. Выживаемость после радикальных, паллиативных и симптоматических операций (метод Каплана—Мейера) ($p=0,2$). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — радикальные операции ($n = 42$); 2 — паллиативные операции ($n = 12$); 3 — симптоматические операции ($n = 4$).

должны быть расширены, поскольку при нерезектабельных опухолях летальность превышает 50%, а благодаря наличию эффективных схем ХТ более 1/3 больных переживают 10-летний срок после паллиативной операции.

Непосредственные результаты радикальных и паллиативных гастрэктомий или резекций желудка у больных с осложненными формами лимфом желудка можно признать удовлетворительными. Частота послеоперационных осложнений и летальность составили 42,8 и 32,2% и 2,3% и 7,1% соответственно.

Среди больных, у которых течение опухолевого процесса осложнилось в начале заболевания, резектабель-

ность выше, а частота послеоперационных осложнений и летальность ниже, чем у пациентов, перенесших несколько курсов ХТ до осложнения.

Отдаленные результаты лечения (операция и ХТ) пациентов с осложненными формами лимфом желудка практически не уступают таковым после консервативного химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Primary Gastrointestinal Lymphoma in Adults: A Population Based Clinical and Histopathology Study / Osman S., Kabash M., Hussien H., Sayed M. A., Mohamed A., Abouldahab N. Y., Rahman Abd-Allah A., Ziedan A., Yassien E. H. // J. Internal. Med. — 1998. — Vol. 244. — P. 71—78.
2. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы / Клиническая онкогематология // Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 724—770.
3. Primary Extranodal Lymphomas of Gastrointestinal Localizations. A Single Institution 5 year Experience / Mihaljević B., Nedeljkov-Jančić R., Vujičić V., Antić D., Janković S., Čolović N. // Med. Oncol. — 2006. — Vol. 23, N 2. — P. 225—235.
4. Bleeding, Obstruction, and Perforation in a Series of Patients With Aggressive Gastric Lymphoma Treated With Primary Chemotherapy / Spectre G., Libster D., Grisariu S., Da'as N., Yehuda D. B., Gimon Z., Paltiel O. // Ann. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 13, N 11. — P. 1372—1378.
5. Машалов А. А. Эндоскопическая семиотика и диагностика лимфосарком желудочно-кишечного тракта // Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1981. — 30 с.
6. Возможности эндоскопической и дифференциальной диагностики экстранодальных В-клеточных лимфом желудка маргинальной зоны MALT-типа / Малихова О. А., Поддубный Б. К., Кувшинов Ю. П., Поддубная И. В., Москаленко О. А., Кондратьева Т. Т., Коксадзе Н. В., Шолохова Е. В., Фролова И. П. [электронный ресурс] // Consilium Medicum: «Современная онкология». — 2006. — Т. 8, № 1 URL: <http://www.consilium-medicum.com/> (дата обращения: 15.11.2010).
7. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high-grade malignancy in relation to the MALT concept. / Taal B. G., Boot H., van Heerde P., de Jong D., Hart A. A., Burgers J. M. // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 556—561.
8. Stephens J., Smith J. Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // J. Am. Coll. Surg. — 1998. — Vol. 187. — P. 312—320.
9. Brands F., Monig S. P., Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 163. — P. 803—813.

Поступила 05.02.2011

*Sergey Nikolayevich Nered¹, Irina Vladimirovna Poddubnaya²,
Ivan Sokratovich Stilidi³, Vasiliy Alexandrovich Shalenkov⁴*

SURGICAL TREATMENT FOR COMPLICATED PRIMARY GASTRIC NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Surgery No. 6 Department (Abdominal Oncology),
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Head, Chair of Oncology, RMAPE
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Head, Surgery No. 6 Department (Abdominal Oncology),
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ Postgraduate Student, Surgery No. 6 Department (Abdominal Oncology), Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Shalenkov Vasiliy Alexandrovich, Surgery No. 6 Department
(Abdominal Oncology), Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: shalenkov.vasiliy@yandex.ru

The paper summarizes treatment outcomes in 66 patients with complicated primary gastric non-Hodgkin's lymphoma. Forty nine patients presented with bleeding, 11 had stenosis and 6 had perforation. These complications were found to develop at any stage of disease and to become the principal cause of patient death. The following histological types were diagnosed: diffuse large B-cell lymphoma (50, 76%), MALT-lymphoma (12, 18.5%), Burkitt's lymphoma (4, 6%). Fifty seven patients underwent radical or palliative gastrectomies and resection of the stomach, 9 had by-pass grafting or exploratory surgery. Overall postoperative lethality was 11% vs. 2.3% in patients undergoing curative operations. All patients received various postoperative chemotherapy regimens. The 5- and 10-year survival of patients with complicated gastric lymphomas was 65 and 36%, i. e. practically similar to treatment outcomes in uncomplicated lymphoma population. These results were achieved to a considerable extent due to palliative gastrectomies and resections of the stomach. Owing to chemotherapy efficacy two thirds of patients survive 10 years following palliation surgery.

Key words: gastric lymphoma, surgery, complications.

Юлия Сергеевна Седова¹, Галина Тимофеевна Синюкова²,
Людмила Александровна Костякова³, Ирина Алексеевна Титова⁴,
Евгений Григорьевич Матякин⁵

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

¹ Аспирант, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующая, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

⁴ К. м. н., врач, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

⁵ Профессор, г. м. н., заведующий, хирургический отдел опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, Седова Юлия Сергеевна, e-mail: 1103357@mail.ru

В статье рассматриваются возможности применения новейшей технологии в ультразвуке — эластографии для диагностики опухолей слюнных желез. Представлены результаты обследования 26 пациентов: 12 — с доброкачественными опухолями, 12 — со злокачественными, 2 — с послеоперационными гематомами. Всем пациентам проведено исследование в стандартном В-режиме и с применением эластографии в режимах цветового и серошкального кодирования. На основании полученных данных об эластичности исследованных структур были разработаны основные типы кодирования, характерные для неизменной ткани слюнных желез, а также для злокачественных и доброкачественных опухолей.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, опухоли слюнных желез, эластография.

Диагностика опухолей слюнных желез (ОСЖ) представляет значительные сложности. Основная проблема диагностики — решение вопроса о злокачественности процесса. Наиболее достоверными являются результаты гистологического исследования, однако такие данные можно получить только после удаления опухоли или во время операции путем срочного морфологического исследования [1].

В основе диагностики опухолей, безусловно, должны лежать клинические данные. Однако лишь сведений о характере клинического течения недостаточно, так как различные по происхождению опухоли имеют сходное клиническое течение. Поэтому необходимо использовать

специальные методы исследования. Таким образом, поиск и разработка высокоинформативных, неинвазивных и сравнительно недорогих методов диагностики ОСЖ является актуальной проблемой в современной онкологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является динамично развивающимся методом лучевой диагностики, не уступающим по темпам развития рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии [2]. В настоящее время в клинической практике особую актуальность приобретает методика эластографии для определения эластичности ткани, которая отображается на экране В-режима определенными цветами, сопоставляемыми с цветовой шкалой жесткости, выведенной на экран.

Данная методика успешно применяется для дифференциальной диагностики заболеваний молочных желез, предстательной железы и узловых образований щито-

видной железы [3; 4]. Много работ посвящено исследованиям диффузных цирротических изменений печени, заболеваниям поджелудочной железы, гинекологической патологии [5; 6]. Данные о применении этого метода для оценки состояния слюнных желез представлены лишь в единичных работах и нуждаются в тщательном изучении [7].

Цель исследования — определить возможности эластографии в диагностике опухолей слюнных желез. Задачи исследования — изучить ультразвуковую семиотику ОСЖ в режиме эластографии; разработать критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ УЗИ выполненных у 26 пациентов (13 мужчин и 13 женщин в возрасте от 40 до 60 лет) с предварительным диагнозом «новообразование слюнной железы».

По данным комплексного УЗИ злокачественные образования имелись у 12 пациентов, доброкачественные опухоли — у 12. У 2 пациентов были диагностированы неопухолевые изменения — послеоперационные гематомы в ложе удаленной подчелюстной слюнной железы. Все новообразования локализовались в околоушной слюнной железе.

Доброкачественные опухоли были представлены плеоморфными аденомами, злокачественные — в 6 случаях аденокарциномой, в 5 — мукоэпидермоидным раком, в одном — рецидивом аденокарциномы.

Диагнозы подтверждены результатами цитологических и гистологических исследований.

Исследование проводили на аппарате «Siemens Acuson S 2000» с применением мультисекторных линейных датчиков 7—9 и 7—14 МГц с использованием режимов серой шкалы, тканевой гармоникой, эластографии.

На первом этапе обследования у всех пациентов проводили осмотр в В-режиме по стандартной методике: оценивали состояние всех слюнных желез: околоушных и подчелюстных с двух сторон, подъязычных желез; окружающих мягких тканей и регионарных лимфатических узлов. Затем при включении функции эластографии на второй части монитора также в режиме реального времени получали эластограммы, оцениваемые по компьютеризированной цветовой шкале, на которой исследуемая степень жесткости соответствует определенному цвету.

Эластография позволяет провести оценку физических свойств ткани: жесткости — способности сопротивляться механической деформации, и эластичности — способности испытывать значительные упругие деформации без разрушения при сравнительно небольшой действующей силе, в режиме реального времени при помощи мягкого давления на зону интереса стандартным ультразвуковым датчиком, что не требует специального оборудования.

Для выбора оптимальной степени компрессии, при которой угол сканирования и вектор компрессии совпадают, датчик необходимо было расположить перпендикулярно интересующей области. Регулируя качество получаемого изображения QF, чтобы получить изображение с минимальным количеством артефактов, его

значение во время исследования необходимо поддерживать на уровне выше 60. Кроме того, мы выбрали удобную для исследования возможность в режиме реального времени выводить на экран сразу два изображения: картину в В-режиме и эластограмму, что позволяет провести сравнение и максимально пристально изучить зону интереса.

Важно отметить, что эластограмма дает информацию о сравнительной плотности тканей, включенных в зону интереса. В связи с этим необходимо включать неизменные окружающие ткани в зону интереса для правильного распределения различий по плотности образования и неизменных окружающих тканей, при этом само патологическое образование должно занимать около $1/4$ зоны интереса.

Возможности аппарата также позволяли нам получать эластограммы в двух режимах: цветового и серошального кодирования. Наиболее жесткие ткани маркировались красным или черным цветом, в то время как легкожимаемые — зеленым или серым. Жидкостные участки кодировались синим цветом в режиме цветового кодирования и белым цветом в серошальном режиме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных эластограмм, в зависимости от эластичности исследуемых структур, мы смогли определить основные типы кодирования, характерные для ОСЖ:

- I тип: эластичная ткань зеленого или серого цвета;
- II тип: эластичная ткань зеленого или серого цвета с жесткими участками красного или черного цвета;
- III тип: жесткая ткань красного или черного цвета с эластичными участками зеленого или серого цвета;
- IV тип: жесткая ткань красного или черного цвета;
- V тип: эластичная ткань зеленого или серого цвета с жидкостными участками синего или белого цвета.

В нашем исследовании I тип кодирования был характерен для неизменной ткани слюнной железы.

Доброкачественные образования в 58,3% случаев (7 пациентов) имели II тип кодирования: были представлены в виде эластичных образований зеленого цвета с небольшим количеством жестких участков красного цвета. В серошальном режиме данные опухоли кодировались серым цветом с выраженной плотной черной капсулой (рис. 1).

В 41,7 % случаев в структуре плеоморфных аденом на эластограммах определялись жидкостные участки, кодированные синим цветом в цветовом режиме или белым в серошальном, что соответствовало V типу кодирования. В В-режиме данные жидкостные участки визуализировались лишь у 2 пациентов (рис. 2).

Послеоперационные изменения, представленные гематомами, при стандартном УЗИ определялись как образования неоднородной структуры с множественными жидкостными включениями. Режим эластографии позволил нам диагностировать среди преобладающих жидкостных участков синего или белого цвета плотные участки красного или черного цвета (рис. 3).

Злокачественные образования в 33,3% случаев (4 пациента) в цветовом режиме представлены IV типом ко-



Рисунок 1. Эластограмма плеоморфной аденомы правой околоушной слюнной железы. Гистологическое заключение: плеоморфная аденома. А. Цветовой режим. Б. Серошкальный режим.

дирования: плотная ткань красного или черного цвета (рис. 4).

Однако большинство злокачественных образований (66,7%; 8 пациентов) маркировались как диффузная неоднородная ткань со смешанным III типом кодирования красного цвета с включениями участков синего и зеленого цвета, в серошкальном режиме — черного цвета с белыми и серыми включениями (рис. 5).

Такой важный признак злокачественности процесса, как отсутствие четкости контуров, свидетельствующее об инфильтрации опухолью окружающих тканей, четко определяется в 100% случаев при использовании эласто-

графии, тогда как в В-режиме данный признак был диагностирован лишь в 82,1%, а инфильтрация окружающих тканей — в 50% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эластография, определяя эластичность и жесткость тканей, дает качественно новую информацию о структуре ОСЖ, состоянии окружающих тканей, повышая тем самым диагностическую информативность ультразвуковой компьютерной томографии. Данный метод является ценной дополнительной методикой диагностики ОСЖ. Эластография показана при необходимости более точного

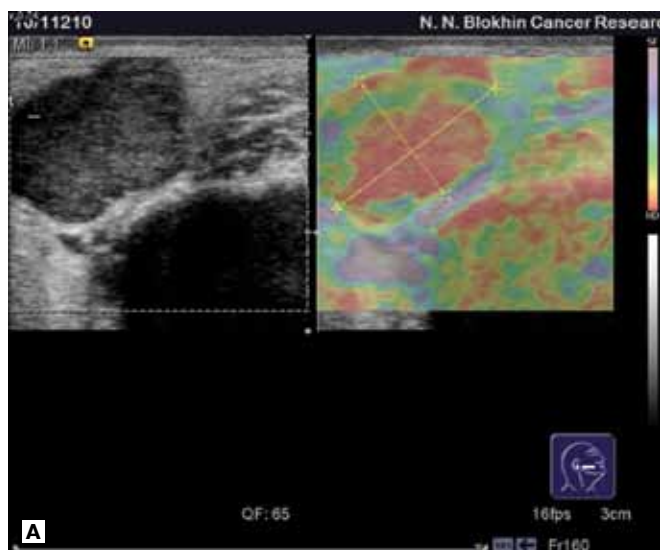


Рисунок 2. Эластограмма плеоморфной аденомы правой околоушной слюнной железы. Гистологическое заключение: плеоморфная аденома. А. Цветовой режим. Синим и белым цветами кодируются жидкостные участки. Б. Серошкальный режим.

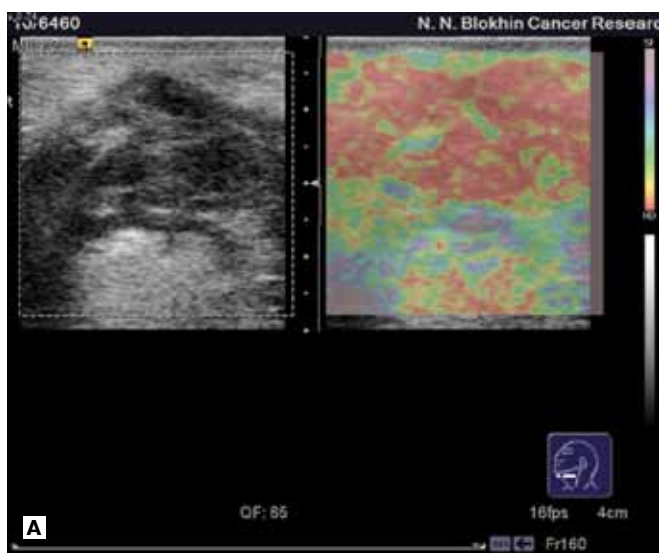


Рисунок 3. Эластограмма послеоперационной гематомы в подчелюстной области слева. Цитологическое заключение: кровь, макрофаги. А. Цветовой режим. Б. Серошкальный режим.

определения размеров злокачественной опухоли с инфильтрирующим типом роста для выбора объема хирургического вмешательства и уточнения стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А. И., Таболиновская Т. Д. Опухоли слюнных желез. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 158—178.
2. Bialek E., Jakubowski W. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions and pitfalls // Radiographics. — 2006. — Vol. 26. — P. 745—763.
3. Зубарев А. В. Эластография — инновационный метод поиска рака различных локализаций // Вестн. «МЕДСИ». — 2009. — № 4. — С. 16—21.

4. Зубарев А. В., Гаждонова В. Е., Чуркина С. О. Методические рекомендации по использованию инновационного метода соноэластографии для поиска рака различных локализаций. — М.: ГМУ УД Президента РФ. — 2009. — С. 21.
5. Garra B. S. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound // Ultrasound Q. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 255—268.
6. Gheorghe L., Iacob S., Gheorghe C. Real-time sonoelastography — a new application in the field of liver disease // J. Gastrointestin. Liver. Dis. — 2008. — Vol. 17, N 1. — P. 469—474.
7. Rubaltelli L., Stramare R., Tregnaghi A. The role of sonoelastography in the differential diagnosis of neck nodules // Ultrasound. — 2009. — Vol. 12. — P. 93—100.

Поступила 27.02.2011

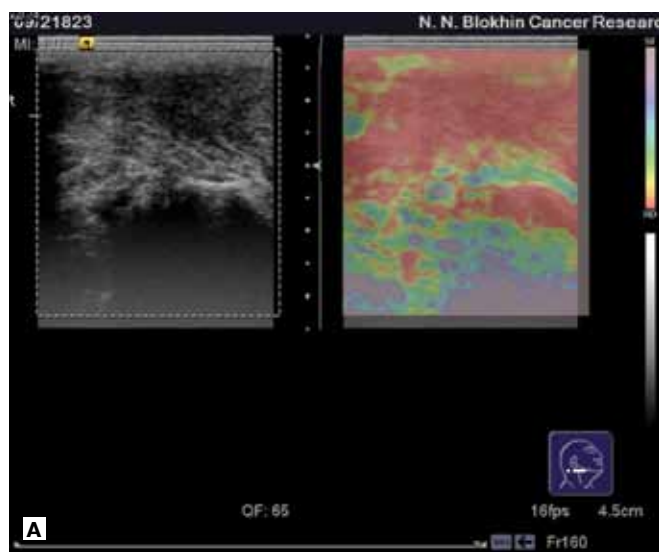


Рисунок 4. Эластограмма образования левой околоушной слюнной железы. Гистологическое заключение: рецидив аденокарциномы. А. Цветовой режим. Б. Серошкальный режим.

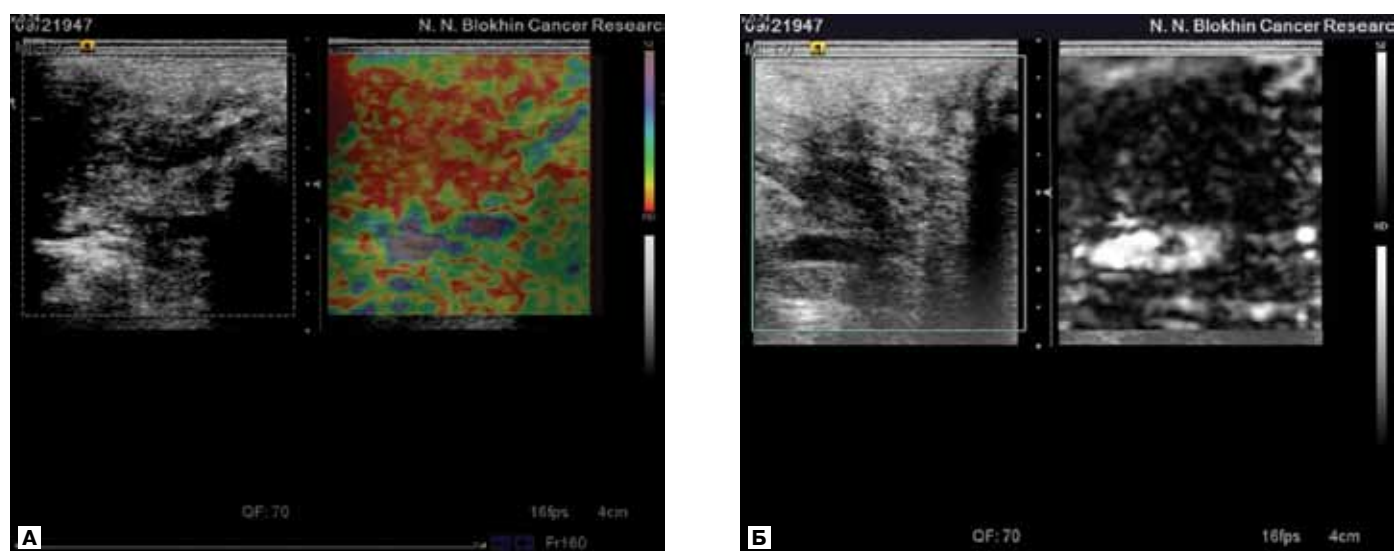


Рисунок 5. Эластограма образования левой околоушной слюнной железы. Гистологическое заключение: мукоэпидермоидный рак.
А. Цветовой режим. **Б.** Серошкальный режим.

*Yulia Sergeevna Sedova¹, Galina Timofeyevna Sinyukova³,
Lyudmila Alexandrovna Kostyakova³, Irina Alexeyevna Titova⁴,
Evgeniy Grigorievich Matyakin⁵*

MODERN ULTRASOUND COMPUTED TOMOGRAPHY TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS OF SALIVARY GLAND TUMORS

¹ *Postgraduate Student, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

² *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

³ *MD, PhD, Senior Researcher, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

⁴ *MD, PhD, Physician, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

⁵ *MD, PhD, DSc, Professor, Head, Head and Neck Tumor Surgery Department, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Sedova Yulia Sergeevna, Ultrasound Diagnosis Unit, Department of Radiation Diagnosis and Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: 1103357@mail.ru

The paper discusses the role of novel ultrasound technology, i. e. sonoelastography in the diagnosis of salivary gland tumors. The study population consisted of 26 patients including 12 with benign, 12 with malignant tumors and 2 with postoperative hematomas. All patients underwent examination including standard B-mode and color or gray-scale sonoelastography. Basing on the resultant tissue elasticity data we developed principal coding types characteristic of intact salivary gland tissue and of malignant and benign tumors.

Key words: ultrasound diagnosis, salivary gland tumors, sonoelastography.

*Владимир Александрович Соколовский¹, Мамед Джавагович Алиев²,
Анатолий Владимирович Соколовский³, Петр Сергеевич Сергеев⁴*

ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение общей онкологии отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Академик РАМН, профессор, г. м. н., заведующий, отдел общей онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Аспирант, отделение вертебральной хирургии отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, отделение общей онкологии отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение общей онкологии отдела общей онкологии, Соколовский Анатолий Владимирович; e-mail: av52006@mail.ru

В течение 2 лет — с 2008 по 2010 г. — 6 пациентам (5 мужчин и одна женщина, средний возраст 30 лет) с первичными злокачественными и высокоагрессивными доброкачественными новообразованиями дистального отдела большеберцовой кости выполнено 6 операций в объеме резекции опухоли с последующей реконструкцией дефекта эндопротезом голеностопного сустава. Среди пролеченных пациентов у 2 была остеосаркома, у 2 — саркома Юинга, у 2 — гигантоклеточная опухоль кости. Средняя длительность наблюдения после операции составила 14,7 мес (от 7 до 28 мес). Реконструкцию дефекта дистального отдела большеберцовой кости осуществляли с использованием онкологических модульных эндопротезов голеностопного сустава. Общая безрецидивная выживаемость за 2,4 года составила 83%. Прогрессирование основного заболевания выявлено в 50% случаев в виде появления отдаленных метастазов в легких. Средний функциональный результат по системе MST5 составил 75%. За весь период наблюдения ни у одного из 6 пациентов не выявлено осложнений в виде инфекции в области протеза, нестабильности конструкции или поломки эндопротеза. У одного пациента с остеосаркомой через 6 мес после эндопротезирования выявлен локальный рецидив на фоне консервативного лечения, в связи с чем была выполнена ампутация конечности. Для достижения хорошего клинического и функционального результата необходимы соблюдение показаний к проведению реконструктивных операций в области голеностопного сустава, тщательный отбор пациентов с учетом эффекта консервативного лечения.

Ключевые слова: эндопротезирование голеностопного сустава, функциональный результат.

В период до изучения и внедрения в широкую практику органосохраняющих операций в 70-е годы XX столетия основным способом лечения опухолей костей верхних и нижних конечностей оставалась ампутация [1; 2] как наиболее оправданный, радикальный, позволяющий достичь удовлетворительных функциональных результатов способ лечения в онкологии. После таких операций функциональный дефект конечности и утраченная мобильность пациентов компенсировались использованием экзопротезов. Открытие новых препаратов в химиотерапии, разработка новых схем и режимов неoadьювантного

и адьювантного лечения, развитие хирургической техники, качественное улучшение биомеханических свойств эндопротезов, тщательный отбор пациентов, появление современных методов инструментальной диагностики позволили использовать органосохраняющие операции у многих пациентов с благоприятным прогнозом онкологического заболевания. С развитием онкоортопедии в онкологии для реконструкции дефекта кости стали возможными применение ауто- и аллотрансплантатов, биокомпозитов, а также замещение дефекта эндопротезами индивидуального изготовления. В настоящее время все шире используются модульные эндопротезы [2].

Первичные саркомы дистального отдела большеберцовой и малоберцовой кости встречаются редко и в основном представлены остеосаркомой и хондросарко-

© Соколовский В. А., Алиев М. Д., Соколовский А. В., Сергеев П. С., 2011

УДК 616.718.5-006-089:615.477.2

мой [3]. При поражении опухолью костей, формирующих голеностопный сустав, выполнение реконструктивных операций сопряжено с трудностями, обусловленными анатомическими особенностями этой области, в виде сохранения биомеханической активности и возможности закрытия имплантата мягкими тканями. Вследствие этого до недавнего времени оптимальным способом реконструкции у пациентов с поражением области голеностопного сустава являлся артродез [1; 2].

Основными возможными осложнениями, связанными с эндопротезированием голеностопного сустава, являются местный рецидив, инфекция ложа эндопротеза, нестабильность, механическое повреждение (поломка) эндопротеза или перипротезный перелом кости [4—9].

С учетом нашего опыта эндопротезирования в онкологии основной целью данной работы является анализ клинических и функциональных результатов у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями костей после резекций единым блоком дистального отдела большеберцовой и малоберцовой кости с последующим замещением дефекта эндопротезом голеностопного сустава, выполненных в период с 2008 по 2010 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2 лет — с 2008 по 2010 г. — 6 пациентам (5 мужчин и одна женщина в возрасте от 13 до 48 лет, средний — 30 лет) с первичными новообразованиями дистального отдела большеберцовой кости выполнены 6 операций в объеме резекции опухоли с последующей реконструкцией эндопротезом голеностопного сустава. У всех на момент проведения операции имелся верифицированный гистопатологический диагноз, установленный при помощи трепанобиопсии или открытой биопсии: у 2 — остеосаркома, у 2 — саркома Юинга и у 2 — гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости. У всех больных со злокачественными опухолями стадия заболевания соответствовала T2N0M0, IIВ стадии. Все пациенты получили комбинированное лечение в виде блока неoadъювантной и адъювантной ПХТ с последующей оценкой эффекта. У пациентов с гигантоклеточной опухолью (ГКО) кости при гистологическом исследовании выявлена ГКО типичного строения. Никакого специального лечения в пред- и послеоперационном периоде они не получали. Одной из пациенток с ГКО кости была проведена резекция дистального отдела правой большеберцовой кости с одновременным эндопротезированием голеностопного сустава по поводу рецидива после предшествующей реконструктивной операции в объеме экскохлеации опухоли с замещением дефекта аутотрансплантатом.

Оценку эффекта консервативного лечения, возможности проведения органосохраняющей операции, а также подготовку и планирование этапа эндопротезирования проводили с использованием следующих методов исследования.

1. Рентгенография дистальной части голени с захватом зоны голеностопного сустава и стопы в 2 проекциях (рис. 1).
2. Рентгенография органов грудной клетки.
3. Ультразвуковая компьютерная томография сосудов нижних конечностей и периферических лимфатических узлов.

4. Сканирование костей скелета.
5. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) зоны поражения (рис. 2) и органов грудной клетки (при подозрении на метастазы).
6. Магнитно-резонансная томография (МРТ) зоны поражения (рис. 3).

На основании данных РКТ и МРТ производили предоперационную планировку эндопротезирования голеностопного сустава, при которой учитывали распространенность опухоли по длине кости, угол имплантации ножки эндопротеза в пяточную и таранную кости. Планировку производили совместно с инженерами фирмы — производителя эндопротеза (рис. 4).

Органосохраняющую операцию — реконструкцию дефекта эндопротезом — выполняли с учетом строгих критериев отбора пациентов:

- отсутствие отдаленных метастазов;
- предполагаемая продолжительность жизни более года;
- отсутствие прогрессирования на фоне неoadъювантной химиотерапии;
- отсутствие массивного внекостного компонента.

У больных со значительным мягкотканым внекостным компонентом, с вовлечением в процесс магистраль-



Рисунок 1. Рентгенограмма зоны поражения дистального отдела правой большеберцовой кости. А. Прямая проекция. Б. Боковая проекция.



Рисунок 2. Данные РКТ: зона поражения дистального отдела правой большеберцовой кости с 3D-реконструкцией.

ных сосудов и нервов, а также малоберцовой кости реконструктивная операция в объеме эндопротезирования не является методом выбора.

Функциональный результат оценивали с использованием системы MSTS. Для нижних конечностей эта система оценки основывается на 6 критериях: боль, подвижность конечности и ее ограничение, двигательная ак-



Рисунок 3. Данные МРТ: зоны поражения дистального отдела правой большеберцовой кости.

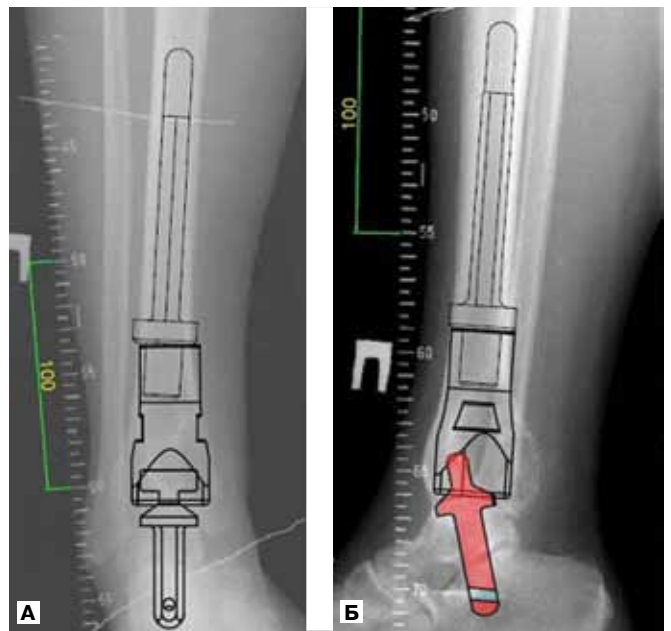


Рисунок 4. Рентгенограмма дистального отдела правой большеберцовой кости с предоперационной планировкой. А. Прямая проекция. Б. Боковая проекция.

тивность, эмоциональное восприятие, походка. Оценку функционального результата производили по 5-балльной системе.

Качественные особенности эндопротеза

У всех пациентов была осуществлена реконструкция дефекта дистального отдела большеберцовой кости с использованием онкологических модульных эндопротезов голеностопного сустава, изготовленных из титанового сплава TiAl6V4 фирмой «Implantcast» (Германия), имеющих серебряное или титанниобийнитридное покрытие в зависимости от предполагаемых эксплуатационных нагрузок. Эндопротез голеностопного сустава состоит из двух основных компонентов — большеберцового и таранного. Ножки эндопротеза большеберцовой кости имеют форму шестигранника для придания ротационной стабильности конструкции. Для бесцементной фиксации используются ножки эндопротеза, изготовленные из сплава TiAl6V4 с гидроксиапатитовым покрытием; для цементной фиксации ножки эндопротеза изготовлены из сплава CoCrMo. Большеберцовый и таранный компоненты эндопротеза соединяются шарнирным замком, работающим в паре с вкладышем, который изготовлен из материала «РЕЕК-ОПТИМА».

Техника эндопротезирования

Операционный доступ осуществляют стандартным переднелатеральным или переднемедиальным разрезом [10] с рассечением верхнего и нижнего удерживателя разгибателей, с сохранением кожных ветвей поверхностного кожного нерва. Разрез продолжают на глубжележащие ткани с отведением в сторону большеберцовой мышцы, длинного разгибателя пальцев стопы и расположенного под ним разгибателя большого паль-

ца стопы. Визуально определяют межкостную перепонку голени, большеберцовую и малоберцовую кости. Передний сосудисто-нервный пучок прослеживают на протяжении, мобилизуют и отводят в сторону для осуществления доступа к капсуле голеностопного сустава. Вскрывают голеностопный сустав, визуализируют таранную кость, латеральные и медиальные лодыжки левой голени. Выполняют остеотомию на заранее определенном уровне. Затем путем внутренней ротации голени осуществляют вывихивание голеностопного сустава. Отделяют заднюю группу мышц голени. После удаления опухоли единым блоком осматривают макропрепарат, измеряют длину резекции. Сагиттальной пилой формируют площадку на таранной кости. С помощью риммеров рассверливают канал таранной кости и пяточной кости под заданным углом. На костный цемент устанавливают ножку эндопротеза. Подготавливают канал большеберцовой кости. Устанавливают большеберцовый компонент эндопротеза. Производят окончательную сборку, проверку узла эндопротеза и объема движений (рис. 5). Особое внимание уделяют качеству укрытия эндопротеза мягкими тканями. Антибактериальную терапию проводят интраоперационно и в течение 5—7 дней после операции.

В течение месяца после операции пациенты передвигаются с фиксированным голеностопным суставом с постепенным увеличением нагрузки на конечность. Активизацию движений в голеностопном суставе осуществляют на 5—7-е сутки с постепенным наращиванием амплитуды движений (рис. 6). В дальнейшем пациентам рекомендовано прохождение курса восстановительного лечения в специализированном учреждении.

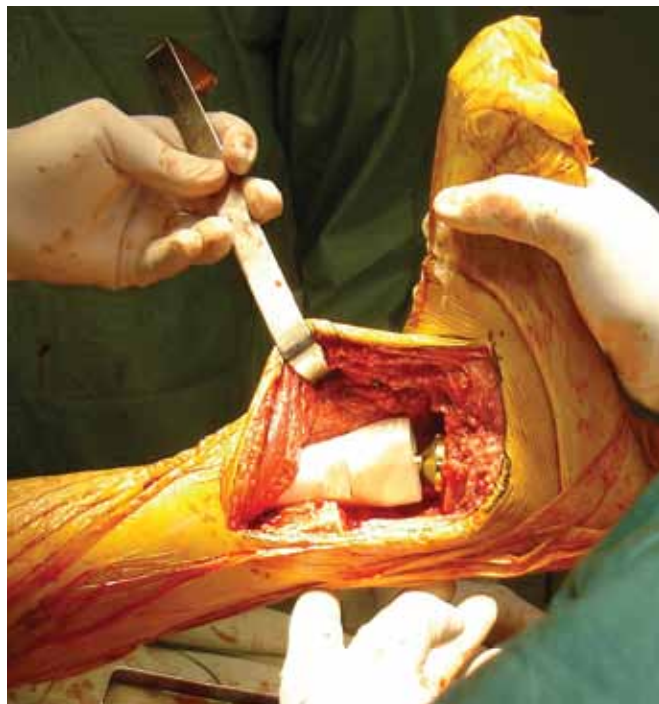


Рисунок 5. Окончательная сборка и проверка узла эндопротеза, объема движений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок наблюдения после операции составил 14,7 мес (от 7 до 28 мес). За период наблюдения в группе 6 пациентов с первичными опухолями дистального отдела большеберцовой кости не выявлено ни одного осложнения в виде перипротезной инфекции, нестабильности фиксирующей конструкции эндопротеза или его поломки. За этот период стабильность и сохранность конструкции составила 100%. Общая безрецидивная выживаемость составила 83%. Прогрессирование основного заболевания выявлено у 50% больных в виде отдаленных метастазов в легких.

У 3 пациентов в группе со злокачественными новообразованиями костей (67%) выявлено прогрессирование основного заболевания в виде отдаленных метастазов в легких. При этом на фоне адьювантной ПХТ у 2 пациентов достигнута стабилизация процесса, один пациент продолжает получать консервативное лечение на фоне прогрессирования заболевания. У одного пациента с остеосаркомой (группа со злокачественными новообразованиями костей) через 3 мес после эндопротезирования выявлен локальный рецидив на фоне адьювантной ПХТ, в связи с чем была выполнена ампутация конечности. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с саркомами составила 75%.

В группе пациентов с ГКО (33%) рецидив заболевания не выявлен, соответственно безрецидивная выживаемость составила 100%.

На данный момент все пациенты, получившие лечение в объеме резекции опухоли с последующей реконструкцией дефекта эндопротезом голеностопного сустава, живы и имеют хорошие или удовлетворительные функциональные результаты. У 5 пациентов после эндопротезирования голеностопного сустава имеется возможность надевать обувь самостоятельно, подниматься и спускаться по лестнице, ходить на относительно длинные расстояния. В этой группе все пациенты (через 3 и 6 мес после операции) отмечают отсутствие боли, дискомфорта и затруднения при движении.

Средняя оценка функциональных результатов по системе MSTS у 5 пациентов через 3 мес после операции составила 70%, через 6 мес — 78%. Средняя функциональная оценка по системе MSTS за весь период наблюдения составила 75%. Основные сводные данные по 6 пациентам представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени ампутация оставалась одним из стандартных хирургических способов лечения больных со злокачественными опухолями костей дистального отдела большеберцовой и малоберцовой кости [11]. Попытки найти наиболее совершенный способ реконструкции дефекта после радикальной резекции основывались на использовании аутокости и аллотрансплантатов. В то же время основной проблемой для осуществления реконструкции дефекта с помощью эндопротеза являлся дефект местных тканей после радикальной резекции, что обуславливало невозможность его укрытия [12; 13]. Развитие химиотерапии позволило использовать этот способ реконструкции в большой группе пациентов с опухолевым поражением кости [6; 14].

Таблица 1

Оценка функционального результата по системе MSTS

№ пациента	Возраст, годы	Пол	Диагноз	Время с момента операции, мес	Оценка по MSTS через 3 мес, %	Оценка по MSTS через 6 мес, %
1	22	М	Остеосаркома нижней трети правой большеберцовой кости (T2N0M0, IIB стадия). Состояние после 7 курсов ПХТ	28	75	— ^a
2	45	М	ГКО нижней трети правой большеберцовой кости	22	75	65
3	26	М	Саркома Юинга нижней трети правой большеберцовой кости (T2N0M0, IIB стадия). Состояние после ПХТ	12	70	85
4	48	М	Остеосаркома нижней трети левой большеберцовой кости (T2N0M0, IIB стадия). Состояние после комбинированного лечения	12	80	85
5	26	Ж	ГКО нижней трети правой большеберцовой кости. Состояние после экскохлеации опухоли с замещением дефекта аутооттрансплантатом. Рецидив	7	50	70
6	13	М	Саркома Юинга левой большеберцовой кости (T2N0M0, IIB стадия). Состояние после комбинированного лечения	7	— ^b	85

^a Пациенту выполнена ампутация.

^b Оценка функционального результата не проводилась.

Несмотря на это, в период до развития возможности эндопротезирования голеностопного сустава оптимальным способом реконструкции дефекта оставался артродез, позволяющий достичь хорошую стабильность сустава [15].

В исследовании S. Shalaby и соавт. [2] 6 пациентам со злокачественными опухолями дистального отдела большеберцовой кости выполнена радикальная резекция с реконструкцией дефекта артродезом с использованием собственной малоберцовой кости, зафиксированной с



Рисунок 6. Оценка функционального результата через 6 мес после операции. А. Положение максимального сгибания в голеностопном суставе. **Б.** Положение максимального разгибания в голеностопном суставе.

Таблица 2

Сводные данные существующих публикаций в мире по сравнению с настоящей статьей

Авторы	Число больных	Период наблюдения, годы	Местный рецидив	Метастазы	Инфекция	Ампутация	Функциональные результаты, %
Lee et al. [12]	6	5,3	0	0	1	0	ISOLS 80
Natarajan et al. [18]	6	3,4	2	0	1	3	MSTS 80
Abudu et al. [19]	4	4,6	1	1	1	0	MSTS 64
Shekkeris et al. [11]	6	9,6	0	0	2	2	MSTS 70
Собственные данные	6	2,4	1	3	0	1	MSTS 75

помощью аппарата Илизарова. Функциональный результат по шкале MSTS был равен 70% [2].

В сходном исследовании W. Ebeid и соавт. [16] 13 пациентам выполнена радикальная резекция с реконструкцией дефекта артродезом с использованием собственной васкуляризованной малоберцовой кости. Функциональный результат по шкале MSTS составил 80% [2].

В исследовании M. Laitinen и соавт. [17] 14 пациентам выполнена органосохраняющая операция с реконструкцией дефекта аллотрансплантатом. Функциональный результат оценивался по шкале Casadei и в основном оказался «плохим» и «удовлетворительным». Инфекция раны развилась у 8 (57%) больных, 4 (29%) была выполнена ампутация.

Наиболее частыми осложнениями описанных способов реконструкции дистального отдела большеберцовой кости оказались инфекция, отсутствие сращения трансплантата с костью, перелом трансплантата, укорочение конечности, а также высокий риск местного рецидива.

После реконструктивных операций с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатом отмечаются значительно более длительный период иммобилизации и реабилитации, гораздо худший функциональный результат, обусловленный отсутствием движений в голеностопном суставе, в отличие от реконструкции дефекта эндопротезом голеностопного сустава, после которой двигательная активность пациентов возможна на 2—3-и сутки после операции. У пациентов после реконструкции дефекта эндопротезом объем движений в голеностопном суставе зависит от первичного опухолевого поражения, количества мышц, сухожилий и нервов, вовлеченных в патологический процесс.

Постоянное увеличение количества операций с использованием метода эндопротезирования голеностопного сустава в травматологии и ортопедии при дегенеративных, воспалительных заболеваниях, при травме обуславливает достоверность данных по сроку службы эндопротеза и функциональных результатов. В большинстве исследований достигаются удовлетворительные функциональные результаты и длительный срок службы эндопротеза [21; 22].

В то же время количество публикаций по реконструкции дефекта эндопротезом голеностопного сустава по-

сле резекции дистального отдела большеберцовой кости у пациентов с опухолевым поражением ограничено [12; 18; 19; 20]. Результаты основных исследований обобщены с данными, полученными в настоящей работе (табл. 2). Представленная информация свидетельствует, что инфекция эндопротеза и местный рецидив являются основными причинами, приводящими к ампутации конечности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая накопленный опыт реконструктивных операций в области голеностопного сустава с использованием костнопластических материалов, причины их осложнений, непосредственные и отдаленные функциональные результаты в сравнении с методом эндопротезирования этой области, можно констатировать, что его основными преимуществами становятся хорошие функциональные результаты, активизация пациентов в ранние сроки после операции, значительно меньшее количество осложнений.

В группе пациентов с хорошим эффектом на фоне консервативного лечения реконструктивные операции с использованием эндопротеза голеностопного сустава являются альтернативой ампутации.

Для объективной оценки результатов реконструктивных операций на уровне дистального отдела большеберцовой кости с использованием эндопротеза голеностопного сустава требуются большее количество операций и более длительный период наблюдения. Разработка показаний к таким реконструктивным операциям, тщательный отбор пациентов с учетом эффекта консервативного лечения позволяют сократить количество местных рецидивов и достичь хорошего функционального результата.

Более активное применение химиотерапии, разработка новых препаратов, схем и режимов лечения позволяет увеличить число пациентов, у которых возможно проведение реконструктивных операций с замещением дефекта эндопротезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные подходы в лечении злокачественных опухолей костей / Трапезников Н. Н., Алиев М. Д., Синюков П. А., Со-

ЛОВЬЕВ Ю. Н., МАЧАК Г. Н., СОКОЛОВСКИЙ В. А. // Матер. юбилейной конф. «Проблемы современной онкологии», г. Томск, 1999 г. — С. 309—312.

2. 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-B. — P. 1642—1646.

3. Distal lower extremity sarcomas: frequency of occurrence and patient survival rate / Zeytoonjian T., Mankin H. J., Gebhardt M. C., Hornicke F. J. // *Foot Ankle Int.* — 2004. — Vol. 25. — P. 325—330.

4. Instability of the endoprosthesis in bone tumors. A retrospective analysis / Aliev M. D., Nisichenco D. V., Saravanan S. A., Orekhov M. N., Sergeev P. S., Babalaev A. A., Sokolovskiy V. A. // *Proceedings of the 22th Annual Meeting of the European Musculoskeletal Oncology Society (EMSOS)*, 13—16 May 2009. — P. 57.

5. Using modular endoprosthesis at oncological patient — our experience / Aliev M. D., Nisichenco D. V., Saravanan S. A., Orekhov M. N., Sergeev P. S., Babalaev A. A., Sokolovskiy V. A. // *Proceedings of the 22th Annual Meeting of the European Musculoskeletal Oncology Society (EMSOS)*, 13—16 May 2009. — P. 59.

6. Use of megaprotheses at total replacement of the femur at oncological patient / Sokolovskiy V. A., Nisichenco D. V., Orekhov M. N., Saravanan S. A., Sokolovskiy A. V., Kovalevskiy E. E., Aliev M. D. // *Proceedings of the 23th Annual Meeting of the European Musculoskeletal Oncology Society (EMSOS)*, 5—7 May 2010. — P. 65.

7. Choong P. F., Sim F. H. Limb-sparing surgery for bone tumors: new developments // *Semin. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 13. — P. 64—69.

8. Eckardt J. J., Eilber F. R., Rosen G. Endoprosthetic replacement for stage IIB osteosarcoma // *Clin. Orthop.* — 1991. — Vol. 270. — P. 202—213.

9. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur / Simon M. A., Aschilman M. A., Thomas N., Mankin H. J. // *J. Bone Joint Surg. [Am.]*. — 1986. — Vol. 68-A. — P. 1331—1337.

10. Hoppenfeld S., de Boer P., Buckley R. Surgical exposures in orthopaedics: the anatomic approach. — 4th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — P. 607—675.

11. Endoprosthetic reconstruction of the distal tibia and ankle joint after resection of primary bone tumours. / Shekkeris A. S., Hanna S. A., Sewell M. D., Spiegelberg B. G. I., Aston W. J. S., Blunn G. W., Cannon S. R., Briggs T. W. R. // *J. Bone Joint Surg. [Br.]*. — 2009. — Vol. 91-B. — P. 1378—1382.

12. Prosthetic reconstruction for tumours of the distal tibia and fibula / Lee S. H., Kim H. S., Park Y. B., Rhie T. Y., Lee H. K. // *J. Bone Joint Surg. [Br.]*. — 1999. — Vol. 81-B. — P. 803—807.

13. Malignant Tumours of the Foot and Ankle: Results of Limb Salvage and Amputation / Chandrasekar C. R., Grimer R. J., Carter S. R., Tillman R. M., Abudu S. T., Jeys L. M. // *Proceedings of the 15th International Symposium of Limb Salvage, Hamburg, 11—14 September 2009.* — P. 98.

14. A New System of Mega-Endoprostheses for Use in Tumor and Revision Surgery / Lohmann C., Beil T., Güthoff W., Rütther W. // *Proceedings of the 14th International Symposium of Limb Salvage, Hamburg, 11—14 September 2007.* — P. 73.

15. Ankle resection arthrodesis in patients with bone tumors / Casadei R., Ruggieri P., Giuseppe T., Biagini R., Mercuri M. // *Foot Ankle Int.* — 1994. — Vol. 15. — P. 242—249.

16. Reconstruction of distal tibial defects following resection of malignant tumours by pedicled vascularised fibular grafts / Ebeid W., Amin S., Abdelmegid A., Refaat Y., Ghoneimu A. // *Acta Orthop. Belg.* — 2007. — Vol. 73. — P. 354—359.

17. Laitinen M., Harges J., Ahrens H. Treatment of primary malignant bone tumours of the distal tibia // *Int. Orthop.* — 2005. — Vol. 9. — P. 255—259.

18. Limb salvage in distal tibial osteosarcoma using a custom mega prosthesis / Natarajan M. V., Annamalai K., Williams S., Selvaraj R., Rajagopal T. S. // *Int. Orthop.* — 2000. — Vol. 24. — P. 282—284.

19. Endoprosthetic replacement of the distal tibia and ankle joint for aggressive bone tumours / Abudu A., Grimer R. J., Tillman R. M., Carter S. R. // *Int. Orthop.* — 1999. — Vol. 23. — P. 291—294.

20. Functional following endoprosthetic replacement in patient with lower limb bone sarcoma / Carty C., Steadman P., Dickinson I., Somerville S. // *Proceedings of the 14th International Symposium of Limb Salvage, Hamburg, 11—14 September 2007.* — P. 107.

21. Myers G. J., Abudu A. T., Carter S. R., Tillman R. M., Grimer R. J. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours // *J. Bone Joint Surg. [Br.]*. — 2007. — Vol. 89-B. — P. 1632—1637.

22. Wood P. L. R., Prem H., Sutton C. Total ankle replacement: medium-term results in 200 scandinavian total ankle replacements // *J. Bone Joint Surg. [Br.]*. — 2008. — Vol. 90-B. — P. 605—609.

Поступила 10.12.2010

*Vladimir Alexandrovich Sokolovsky¹, Mamed Dzhavadovich Aliyev²,
Anatoliy Vladimirovich Sokolovsky³, Petr Sergeevich Sergeev⁴*

EXPERIENCE OF ANKLE JOINT ENDOPROSTHESIS FOR TUMORS OF DISTAL TIBIA

*¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, General Oncology Unit, General Oncology Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

*² MD, PhD, DSc, Academician of RAMS, Professor, Head, General Oncology Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

*³ Postgraduate Student, Vertebral Surgery Unit, General Oncology Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

*⁴ Postgraduate Student, General Oncology Unit, General Oncology Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)*

Address for correspondence: Sokolovsky Anatoliy Vladimirovich, General Oncology Unit,
General Oncology Department, Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: avs2006@mail.ru

During 2 years, from 2008 to 2010, 6 patients (5 males and 1 female, mean age 30 years) with primary malignant or highly aggressive benign tumors of distal tibia underwent 6 surgical tumor resections with endoprosthetic reconstruction of ankle joint. The cases operated on included 2 patients with osteosarcoma, 2 patients with Ewing's sarcoma and 2 patients with giant bone tumor. Mean postoperative follow-up was 14.7 months (range 7 to 28 months). Reconstruction of the distal tibia defects was done using modular endoprostheses of ankle joint. Overall 2.4-year disease-free survival was 83%. Disease progression as lung metastases was reported in 50% of the patients. Mean functional result by MSTS classification was 75%.

None of the 6 patients developed complications as infection, instability or fracture of the endoprosthesis. One patient with osteosarcoma developed a local recurrence on conservative therapy at 0.5 years following surgery and therefore underwent limb amputation.

Strict adherence to indications for reconstructive surgery on the ankle joint and careful patient selection with respect to efficacy of conservative treatment are needed to achieve good clinical and functional results.

Key words: ankle joint endoprosthesis, functional result.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОНЦ им. Н. Н. БЛОХИНА РАМН»

Журнал «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» состоит из следующих разделов: «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики», «Обзорные статьи», «Хроники», «Дискуссия».

Статьи для разделов «Экспериментальные исследования» и «Клинические исследования» должны состоять из реферата, введения, описания материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения и списка литературы; статьи для раздела «Случай из практики» — из реферата, краткой исторической справки (по желанию авторов), описания клинического наблюдения, обсуждения (по желанию авторов), заключения и списка литературы; статьи для разделов «Обзорные статьи» и «Клинические лекции» — из реферата, отдельных разделов (по желанию авторов), заключения и списка литературы.

Статья должна быть представлена в виде файла формата RTF на дискете или CD и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи и надписи к рисункам, список литературы. Кроме того, на дискете или CD должны быть записаны рисунки (каждый в виде отдельного файла). Штриховые и тоновые рисунки (фотографии, рентгенограммы и т. д.), т. е. растровая графика, должны быть сохранены в виде файлов формата TIF или JPEG, графики и диаграммы (векторная графика) — в виде файлов формата EPS. Если автор не работает с современными программными пакетами для создания векторной графики, можно присылать графики в виде файла Microsoft Excel с обязательным приложением в виде таблицы с данными, которые использованы для построения графика.

Обзорные статьи не должны превышать 24 страницы, оригинальные статьи и клинические лекции — 12 страниц, описания клинических наблюдений, рационализаторских предложений, хроникальных заметок, рецензий — 4 страницы текста.

Весь текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал. Ширина полей: левое — 30 мм, верхнее — 20 мм, правое — 15 мм, нижнее — 20 мм. Текст должен быть выровнен по левому краю, не содержать переносов. Все страницы должны быть пронумерованы.

После названия статьи следует указать имена, отчества (полностью) и фамилии авторов, их ученые звания и должности, полное название учреждений (в том числе названия отделений, НИИ), в которых работают авторы, с указанием адреса, почтового индекса и e-mail. Кроме того, необходимо указать контактное лицо, адрес для переписки и e-mail (нужно иметь в виду, что все эти данные будут опубликованы). Затем должен следовать реферат, в котором кратко, без рубрикации должны быть указаны цель исследования, материалы и методы (количество больных, используемая методика), полученные автором результаты и основные выводы. Рекомендуемый объем

реферата — 500—1000 печатных знаков. В конце реферата автор приводит ключевые слова работы (не более 5).

Статья должна быть написана ясно, четко, лаконично, тщательно выверена авторами, не содержать повторов и исправлений. Наименования единиц (физических величин, результатов анализов) необходимо приводить по системе СИ. Сокращения допустимы только в отношении часто встречающихся в статье терминов. Они приводятся при первом вхождении в круглых скобках и в дальнейшем используются по всему тексту. Если сокращений больше 10, следует создать список сокращений. В тексте необходимо использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов следует писать с большой буквы.

По тексту нужно дать ссылки на все таблицы и рисунки (например, табл. 1, рис. 1). Они должны быть размещены в соответствующих по смыслу абзацах и последовательно пронумерованы. Рисунки и таблицы нумеруются отдельно.

Таблицы должны быть компактными, иметь название, не повторять графики. Размерность величин следует указывать через запятую. Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться тире, «нет данных» или специальным примечанием). Все уточнения и локальные сокращения выносятся в подтабличные примечания. Каждое примечание нужно располагать с новой строки, помечать надстрочной буквой (а, б, в и т. д.).

Размер каждого рисунка должен быть не менее 10 × 10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанному выше требованиям. Подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микроскопии, увеличение, метод окраски материала.

Все формулы должны быть тщательно выверены автором, набраны или встроены в формат текстового редактора. В формулах необходимо размечать строчные и прописные, латинские и греческие, подстрочные и надстрочные буквы и символы. Используемые автором сокращения должны быть разъяснены под формулой.

Список литературы должен быть кратким и содержать не более 20 ссылок для статей из разделов «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики» и не более 100 ссылок для обзорных статей. Литературные источники перечисляют в списке литературы в порядке цитирования. В тексте статьи ссылки на литературу представляют в квадратных скобках.

Ссылки должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы. Все литературные источники, перечисленные в списке литературы, должны иметь соответствующую ссылку в тексте. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включают ссылки на неопубликованные работы. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

В каждой ссылке должны быть указаны все авторы. Если авторов не более трех, их фамилии и инициалы пишут в начале ссылки, затем следуют название работы и выходные данные издания, если авторов четыре и более, то сначала пишут название работы, затем фамилии и инициалы всех авторов, затем выходные данные издания. Это касается ссылок на любые издания: книги, журналы, сборники и т. д.

Иванов И. И. Хронические гастриты. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

При ссылке на книгу следует указывать авторов, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы (если автор ссылается на всю книгу, то пишется 150 с., если — на ее часть, то указывается С. 145—150), например:

Бааде В. Ю. Биогаз: теория и практика. — 3-е изд. — М.: Колос, 1986. — 148 с.

Schrier R. Manual of nephrology. — 4th ed. — New York: Little, Brown and company, 1995. — P. 170—187.

При ссылке на главу из книги, написанной коллективом авторов, указывают авторов главы и ее название, затем название книги, ее редакторов, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи // Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. / Под ред. Д. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002. — С. 14—18.

Cain J. Principles of patient care // Novak's Gynecology / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 14—18.

При ссылке на журнал указывают авторов, название статьи, журнала (в традиционном сокращении), год, том, номер (может быть только том или номер) и страницы, например:

Заварзин Г. А. Трофические связи в метаногенном сообществе // Известия РАН. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. // Гастроэнтерология. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Fallowfield L. J. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // BMJ. — 1990. — Vol. 3, N 5. — P. 575—580.

При ссылке на сборник статей указывают авторов, название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Отопление и вентиляция. — Иркутск, 1994. — С. 34—36.

При ссылке на тезисы докладов указывают авторов, затем название тезисов, конференции, сроки ее проведения, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Тез. докл. Всерос. науч.-тех. совещ., г. Иркутск, 19—21 апр. 1994 г. — С. 34—36.

Bailees M. D. The professional-client relationship // Proceedings of 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, 23—28 Aug, 1998. — P. 596.

При ссылке на диссертации или авторефераты указывают автора, затем название диссертации, место и дату написания, страницы, например:

Бредикис Ю. И. Анатомическое и экспериментальное обоснование пункции сердца: Дис... канд. мед. наук. — М., 1957. — 157 с.

При этом используются следующие сокращения: «Дис... канд. мед. наук», «Дис... д-ра мед. наук», «Автореф. дис... канд. мед. наук», «Автореф. дис... д-ра мед. наук».

При ссылке на журналы, представленные в электронном доступе, следует указывать авторов и название статьи, название электронного журнала, год, номер, электронный адрес и дату обращения, например:

Иванова И. И. Развитие металлопроизводства в эпоху раннего металла [Электронный ресурс] // Вестн. РФФИ. — 1997. — №2. — URL: <http://www.rfbr.ru> (дата обращения: 01.01.2008).

Один из печатных вариантов работы должен быть обязательно подписан всеми авторами и руководителем подразделения, в нем должны содержаться контактные телефоны и e-mail.

Все статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала, которая имеет право отклонить работу из-за несоответствия профилю и требованиям журнала. В случае отказа в публикации редакция высылает авторам письмо с объяснением его причин. Плата за публикацию не взимается.

Редакция журнала осуществляет научное и литературное редактирование статей, обязуется информировать авторов обо всех смысловых изменениях, возникающих при редактировании их работ (это не касается литературной правки).

Статьи, ранее опубликованные в других журналах или сборниках, не принимаются к публикации.

Передача рукописи в редакцию журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» означает, что авторы статьи дают согласие на ее размещение в свободном доступе на сайтах www.ronc.ru и www.elibrary.ru.

Адрес редакции: 115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН».
Телефон редакции: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru