

# **ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ИМЕНИ Н. Н. БЛОХИНА РАМН**

УДК 616

Ежеквартальный научно-практический журнал

Основан в 1990 году

## **2/2006**

**Учредитель:  
ГУ РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР М. И. ДАВЫДОВ

Редакционная коллегия:

В. Ю. Сельчук (зам. главного редактора)

В. М. Нечушкина (отв. секретарь)

М. Д. Алиев

А. Ю. Барышников

В. Н. Богатырев

Л. В. Демидов

Б. И. Долгушин

Д. Г. Заридзе

И. Б. Зборовская

Б. П. Копнин

В. В. Кузнецов

В. П. Летыгин

В. Л. Любаев

В. Б. Матвеев

М. И. Нечушкин

Н. Н. Петровичев

Б. К. Поддубный

В. Г. Поляков

Н. Н. Тупицын

С. А. Тюляндин

Ю. В. Шишкин

Адрес редакции: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
Тел.: +7-495-324-5537

Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати  
и массовым коммуникациям  
Свидетельство ПИ №77-1724 от 18.02.2000

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Отпечатано в АНО «Усия»  
Объем 8,3 печ. л.  
Тираж 2000 экз.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник Российского  
онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН»  
обязательна

# **JOURNAL of N. N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER RAMS**

A quarterly journal of oncologic science and practice

Founded in 1990

## **2/2006**

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

EDITOR-IN-CHIEF M. I. Davydov

Editorial Board:

V. Y. Selchuk (Deputy Editor-in-Chief)

V. M. Nechushkina (Executive Editor)

M. D. Aliev

A. Y. Baryshnikov

V. N. Bogatyrev

L. V. Demidov

B. I. Dolgushin

B. P. Kopnin

V. V. Kuznetsov

V. P. Letyagin

V. L. Lyubaev

V. B. Matveev

M. I. Nechushkin

N. N. Petrovichev

B. K. Poddubniy

V. G. Polyakov

Y. V. Shishkin

S. A. Tjulandin

N. N. Tupitsyn

D. G. Zaridze

I. B. Zborovskaya

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow,  
Russian Federation, 115478. Tel.: +7-495-324-5537

The journal is registered at the Federal Agency of Press and  
Mass-media of Russian Federation  
License ПИ №77-1724 18.02.2000

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Printed in ANO "Usija"  
Bulk 8,3 printed sheets  
Circulation 2000 copies

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

---

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Боброва Т. С., Чуев Ю. В., Шевченко В. Е.*  
СЕМЕЙСТВО HeLa-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ ИМУННОГО ОТВЕТА 4

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Айдарбекова А. А., Любаев В. Л.*  
К ВОПРОСУ О РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА ГОРТАНИ, ГОРТАНОГЛОТКИ, СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 9
- Баринов В. В., Кушлинский Н. Е., Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Бокина Л. И., Мустафина Е. А., Нечушкина В. М.*  
СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ТКАНИ ЯИЧНИКОВ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ 16
- Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н.*  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 20
- Зеленова О. В., Терентьева Н. А., Зеленова Е. Г.*  
НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНИ ХОДЖКИНА 23
- Мелько А. И.*  
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ IV СТАДИИ 27
- Нечушкина В. М., Кузнецов В. В., Богатырев В. Н., Лазарева Н. И., Морхов К. Ю., Захарова Т. И.*  
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ДНК-ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИИ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ 30
- Паяндиги Ю. Г., Сельчук В. Ю., Жорганиа К. И., Захарова Т. И., Анурова О. А., Савелов Н. А., Мороз Е. А.*  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ И ТОЛСТОЙ КИШКИ. МЕТАСТАЗЫ ИЛИ ПОЛИНЕОПЛАЗИИ? 34
- Сомонова О. В.*  
НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 39
- Шойхет Я. Н., Лазарев А. Ф., Фокеев С. Д., Фокеева Е. С.*  
НОВЫЙ ИНВАГИНАЦИОННЫЙ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫЙ АНАСТОМОЗ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА 44
- ## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
- Мороз Е. А., Ротин Д. Л., Павловская А. И., Ермилова В. Д., Каткова Н. Г., Ожерельев А. С., Ориновский М. Б., Бржезовский В. Ж., Акетова Т. А.*  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ САРКОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ) 49
- ## ЮБИЛЕИ
- ПРОФЕССОР М. И. НЕЧУШКИН (к 55-летию со дня рождения) 51

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Т. С. Боброва, Ю. В. Чуев, В. Е. Шевченко*  
**СЕМЕЙСТВО HeLa-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ:  
 ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА**

*НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Цель исследования — изучение реакции организма человека на очищенный р34 из лизатов образцов рака шейки матки и нормальных тканей шейки матки. Использовали иммуноблоттинг, исследовали сыворотку больных и здоровых доноров. Антитела к р50—55, р65—69 (субъединицы очищенного р34) выявлены в сыворотке больных лимфопролиферативными заболеваниями, злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта и легкого. Антитела к р50—55 и р65—69 в разведении 1:100 обнаружены при раке молочной железы, желудка и пищевода, в разведении 1:200 — при остром лейкозе, у 2 из 6 больных раком гортани и у больного с метастазами рака толстой кишки в печени. У 3 из 20 больных соматическими заболеваниями и у 1 из 16 здоровых доноров выявлены антитела к р65—69 из лизата образцов рака шейки матки и отсутствие у тех же больных антител к белку с той же молекулярной массой из лизата нормальных тканей шейки матки. У 4 из 6 больных раком гортани не обнаружено различий в реакциях сывороток с р50—55 и р65—69, выделенных из опухолевых или нормальных тканей. Необходимы дальнейшие исследования с целью выяснения причин появления антител к р50—55 и р65—69 у онкологических больных и возможностей использования полученных данных для серологической диагностики.

**Ключевые слова:** опухолево-ассоциированные белки, иммуноблоттинг, вестерн-блоттинг, ауто-антитела.

Ранее с помощью стандартных методических подходов нами получены моноклональные антитела IgG (МКА 1) к белкам перевиваемой клеточной линии HEp-2 (рак гортани, HeLa-подобная). С помощью МКА 1 методом иммуноблоттинга обнаружено семейство белков с молекулярными массами 30—34—36, 37—38, 70, 180 и 240 кДа, из которых по интенсивности реакции и частоте обнаружения превалирует р34—38. Исследовано около 300 образцов лизатов опухолевых и нормальных тканей. Интенсивная и умеренная реакция на р34—38 обнаружена преимущественно у больных раком яичников, матки, почки и разных отделов кишечника [1; 2].

Литературные данные об аутоантителах у онкологических больных немногочисленны и противоречивы, поэтому цель настоящей работы — выявление антител к белкам HeLa-ассоциированного семейства в сыворотке онкологических больных, больных с соматическими заболеваниями и здоровых доноров, для чего использованы очищенные белки из лизатов образцов рака шейки матки (HEp-2 — HeLa-подобная клеточная линия рака гортани, HeLa-клеточная линия получена из образцов РШМ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы опухолевых тканей и тканей, взятых на расстоянии 5 см от опухоли, получены из отдела патологической анатомии, сыворотка онкологических больных, соматических больных и здоровых доноров — из лаборатории биохимии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Сыворотку больных и здоровых доноров осветляли центрифугированием при 200 g в течение 10 мин, разливали по 0,2 мл в пробирки и хранили при температуре – 20°C. Кроличья сыворотка (Ac 3) получена к экстракту клеток E16B (рак молочной железы, HeLa-подобная) (3M раствор KCl) [1]. Меченные пероксидазой антисыворотки к иммуноглобулинам человека и кролика получены из Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи.

Клетки опухолевых и нормальных тканей лизировали с использованием буфера, содержащего 100 ммоль/л NaCl, 0,1% додецилсульфата натрия (SDS), 10 ммоль/л трис-HCl (pH 7,5), 1 ммоль/л ЭДТА, 0,5% Triton X-100 («Sigma», США), 1 ммоль/л PMSF (блокатор протеаз, «Sigma», США) и 0,02% азида натрия, с последующим центрифугированием при 10 000 g в течение 10 мин.

### Электрофорез и иммуноблоттинг

Для проведения иммуноблоттинга 10—20 мкл лизата, содержащего 50—70 мкг белка, обработанного диссоциирующим буфером (2% 2-меркаптэтанол и 2% додецилсуль-

фата натрия (SDS)), подвергали электрофорезу в 8% полиакриламидном геле. Белки переносили на нитроцеллюлозный фильтр «Hybond-C-Extra» («Amersham», Великобритания) в электрическом поле напряжением в 2 В/см в течение 20 ч. Фильтры с белками обрабатывали по общепринятой методике. Кроличью сыворотку Ас 3 использовали в разведении 1:1000 [1; 2; 5]. В качестве субстратов для выявления пероксидазы применяли 3,3-диаминобензидин (5 мг в 10 мл) и забуференный физиологический раствор («Диаэм», РФ), к которым добавляли 10 мкл 33% раствора перекиси водорода («Sigma», США) и 4-Cl-1-нафтол (10 мг в 10 мл забуференного физиологического раствора).

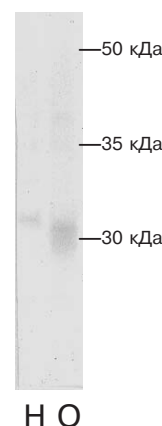
Для очистки р34—38 к лизатам образцов рака шейки матки (РШМ) и нормальных тканей шейки матки добавляли раствор 50% сульфата аммония и преципитировали белки по методу, описанному ранее [2]. Полученные белки разделяли с помощью полупрепаративного электрофореза в 8% полиакриламидном геле. Зона, соответствующая маркерам р34—38, была вырезана. Для элюирования белков блоки геля размельчали и обрабатывали диссоциирующим буфером, содержащим 4% 2-меркаптэтанола, с последующим прогреванием при 100°C в течение 3 мин и центрифугированием при 10 000 г в течение 10 мин. Затем проводили электрофорез в 12% полиакриламидном геле с последующим иммуноблоттингом с кроличьей сывороткой Ас 3, сыворотками больных и здоровых доноров в разведении 1:100 и 1:200.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

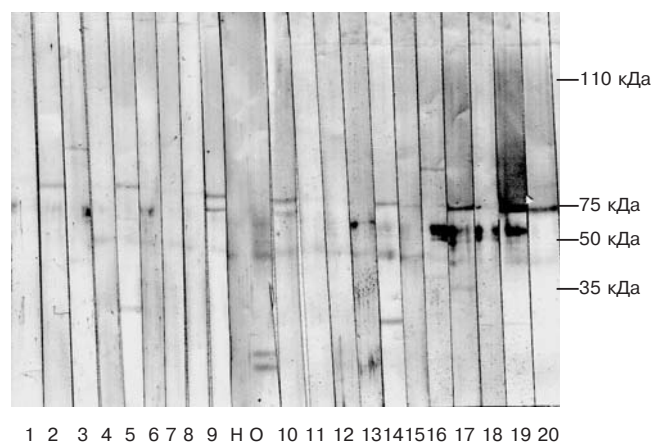
Проведено исследование антител к основному белку HeLa-ассоциированного семейства р34—38 у онкологических больных. Белок р34—38 выделяли элюированием из геля, полученного при полупрепаративном электрофорезе лизатов РШМ. Ранее нами с помощью МКА 1 определена молекулярная масса основного белка HeLa-ассоциированного семейства. Она составила 38 кДа. Однако молекулярная масса белка в последующих экспериментах колебалась от 34 до 38 кДа. После очистки комплекса белков, полученного из лизата нормальных тканей шейки матки, выяснилось, что его молекулярная масса несколько выше таковой комплекса белков, полученного из лизата образцов РШМ. Кроме того, в иммуноблоттинге с кроличьей сывороткой Ас 3 белок не выявлен, несмотря на четкое (по окраске) его выявление на блоте. Отсутствие реакции в элюате нормальных тканей шейки матки можно объяснить либо отсутствием белка, либо иммунологическим различием белков, одинаковых по молекулярной массе, из лизатов образцов РШМ и нормальных тканей шейки матки (рис. 1).

У 3 из 20 больных соматическими заболеваниями и у 1 из 16 здоровых доноров выявлена интенсивная реакция на р65—69 (р34—38) из лизатов образцов РШМ. Антитела к белку с той же молекулярной массой из лизата нормальных тканей шейки матки у тех же больных отсутствовали (рис. 2).

Слабая диффузная реакция на р34—38 была обнаружена в сыворотках 18% больных раком молочной железы (РМЖ) и 17% больных злокачественными опухолями ЖКТ. У здоровых доноров и больных с соматическими заболеваниями аутоантитела к р34—38 из лизатов образцов РШМ отсутствовали. Обнаружена сочетанная



**Рис.1** Белки, элюированные из геля после полупрепаративного электрофореза лизатов образцов РШМ (O) и нормальных тканей шейки матки (H) Окраска «Pons» («Sigma», США).

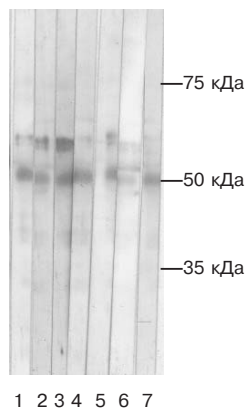


**Рисунок 2.** Реакция сывороток больных с соматическими заболеваниями (блоты 1—9 и 12—20) и здоровых доноров (блоты 10—11) на р34—38, элюированный из геля после полупрепаративного электрофореза лизатов образцов РШМ (блоты 10—20) и нормальных тканей шейки матки (блоты 1—9).

H — лизаты нормальных тканей шейки матки, прилежащих к опухоли; O — лизаты образцов РШМ.

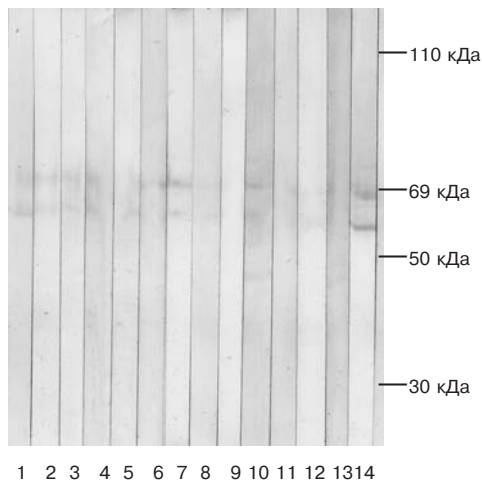
интенсивная и умеренная реакция на белки р50—55, р65—69 (р34—38 из лизатов образцов РШМ) у больных злокачественными опухолями ЖКТ (50 и 50% соответственно) и раком легкого (57 и 41% соответственно). У здоровых доноров аутоантитела к р50—55 и р65—69 (р34—38) встречались реже (в 13 и 37% случаев соответственно) (рис. 2, табл. 1).

У больных РМЖ, раком пищевода и желудка обнаружена интенсивная и очень интенсивная реакция на р50—55 (р34—38) из лизатов образцов РШМ. Интенсивная реакция на р65—69 (р34—38) из лизатаов образцов РШМ отмечена преимущественно у больных РМЖ. У тех же больных реакция на р50—55, р65—69 (р34—38) из другого образца РШМ была похожей, но менее интенсивной, особенно на р50—55 (сыворотки использованы в разведении 1:100) (рис. 3).



**Рисунок 3.** Реакция на p50—55 и p65—69 (p34—38) из лизатов образцов РШМ при РМЖ (блоты 1—3), раке пищевода (блоты 4 и 5) и раке желудка (блоты 6 и 7).

Среди других онкологических больных наиболее интенсивная реакция на p50—55, p65—69 (p34—38) при разведении сыворотки 1:200 выявлена у больного с острым лейкозом, у 2 из 6 больных раком гортани и у больной РШМ. У больного с метастазами рака толстой кишки в печени выявлена очень интенсивная фоновая реакция по всему блоту (рис. 4).



**Рисунок 4.** Реакция на p50—55, p65—69 (p34—38) из лизатов образцов РШМ.

Рак гортани — блоты 1—3 и 6; рак легкого и лимфома — блоты 4 и 5; злокачественные опухоли почки, кишечника и мочевого пузыря — блоты 7—9; РШМ — блот 10; рак мочевого пузыря и тела матки — блоты 11 и 12; метастазы рака толстой кишки в печени — блот 13; острый лейкоз — блот 14. Сыворотки использованы в разведении 1:200.

В некоторых случаях выявлена положительная реакция на другие белки: на p60—67 — при раке желудка, на p26 —28 — у здоровых доноров, при соматических заболеваниях, РМЖ и опухолях мочеполового тракта, на p39 — при РШМ, на p75—83 — при соматических заболеваниях (рис. 2, табл. 1).

Высокие титры аутоантител к p65—69 (p34—38) у здоровых доноров, возможно, связаны с тем, что данные

белки являются ферментами, принимающими участие, например, в синтезе белков. Содержание этих ферментов могут контролировать аутоантитела по принципу обратной связи. Считается, что «ключевые ферменты часто являются объектом регуляции по типу обратной связи или множественного контроля, они могут быть взаимопревращающимися ферментами и характеризоваться определенным изоферментным спектром». Полагают, что «в нормальных клетках активность и количество ключевых ферментов часто подвержены питательной и гормональной регуляции» [3].

Молекулярная масса белков, на которые выявляются аутоантитела, сходна с молекулярной массой одного из транскрипционных факторов NF-kB, который активирует экспрессию ряда генов. Одним из транскрипционных факторов, выделенных из HeLa-клеток, является фактор IкВ-NF-kB. Это гетеротример, состоящий из полипептидов с молекулярной массой 50, 65 и 37 кДа. При гель-фильтрации его молекулярная масса составляет 150 кДа. У человека ДНК-связывающая субъединица NF-kB представляет собой полипептид с молекулярной массой 50—51 кДа [4; 8]. Возможно, регуляция активности этих ингибиторных белков частично осуществляется по принципу обратной связи, как у ферментов. Этим можно объяснить наличие аутоантител к p50—55 и p65—69, сходным по молекулярной массе и источникам получения с IкВ-NF-kB. Однако выявленные аутоантитела могут представлять собой и аутоантитела к белкам ядерных или поверхностных мембран. Аутоиммунная реакция на белки разрушенных в результате болезни клеток может быть связана с изменением структуры этих белков. Ос-тается неясным, с чем связано повышение синтеза аутоантител к p65—69 (p34—38 из лизатов образцов РШМ) в одних группах онкологических больных и понижение синтеза тех же аутоантител в других группах.

При исследовании антител к p34—38, элюированному из нормальных тканей, прилежащих к опухоли шейки матки, у небольшого числа больных раком гортани обнаружена умеренная и интенсивная реакция на p50—55 (в 4 из 6 наблюдений, 66%) и p65—69 (p34—38) (в 3 из 6 наблюдений, 50%). Эта реакция оказалась более выраженной, чем на белок, выделенный из опухолевой ткани. Таким образом, при раке гортани выявлены аутоантитела к белку p65—69 (p34—36), элюированному как из опухолевых, так и из нормальных тканей шейки матки. У больных с соматическими заболеваниями положительная реакция на p65—69 (p34—38), полученный из нормальных тканей шейки матки, наблюдалась реже (в 4 из 16 наблюдений, 25%). В то же время антитела к p50—55 (p34—38), полученному сходным образом, определялись значительно чаще, чем антитела к белку, элюированному из образцов РШМ (7 из 16 случаев, 60%). У здоровых доноров реакция на p50—55 и p65—69 (p34—38) из нормальных тканей шейки матки практически отсутствовала. В табл. 2 представлена реакция онкологических больных, больных с соматическими заболеваниями и здоровых доноров на белки, элюированные из образцов РШМ (табл. 2).

Как мы уже отмечали, аутоиммунные реакции у онкологических больных изучены недостаточно. Недавно у больных эндометриодными опухолями выявлены аутоантитела к  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформам киназы p70S6K (молекулярная

Таблица 1

**Выявление аутоантител к белкам лизатов образцов РШМ методом иммуноблоттинга у онкологических больных, больных с соматическими заболеваниями и здоровых доноров<sup>а</sup>**

	р34 <sup>б</sup>	р50—55	р65—69	Другие эпитопы
Рак молочной железы	4/23 (18)	6/23 (26)	9/23 (40)	р < 20 р ~ 26—28
Опухоли ЖКТ	4/24 (17) <sup>в</sup>	12/24 (50) <sup>в</sup>	12/24 (50) <sup>г</sup>	р60—67 3/24 (14) <sup>в</sup>
Опухоли мочеполовой системы	1/18 (6) <sup>д</sup>	6/18 (37) <sup>д</sup>	5/18 (31) <sup>д</sup>	р ~ 26—28 р39 <sup>е</sup>
Рак легкого	0/7 (0)	4/7 (57)	3/7 (41)	—
Опухоли кожи и костей	0/10 (0)	5/10 (50)	2/10 (20)	—
Лимфопролиферативные заболевания	3/16 (19)	7/16 (44)	9/16 (56)	—
Соматические заболевания	1/20 (5)	4/20 (20)	9/20 (45)	р < 20 р ~ 26—28
Здоровые доноры	0/16 (0)	2/16 (13)	6/16 (37)	р < 20 р ~ 26—28 р60—67 р75—83

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

<sup>б</sup> Выявляется преимущественно у больных.

<sup>в</sup> Рак желудка, рак печени.

<sup>г</sup> Рак желудка, рак гортани, рак пищевода.

<sup>д</sup> Рак яичников.

<sup>е</sup> РШМ

масса 70 и 85 кДа). Эта киназа является одним из главных регуляторов трансляции некоторых компонентов системы синтеза белка (она фосфорилирует рибосомный белок S6). Нарушения контроля трансляции проявляются в изменении функциональной активности клеток и клеточного роста и в большинстве случаев ведут к злокачественной трансформации. В настоящее время известны две изоформы киназы р70S6K — р70S6Ka и р70S6Kb (гомология 70%). Амплификация и гиперэкспрессия гена, кодирующего киназу р70S6K, наблюдаются при раке молочной железы. Высокая частота экспрессии р70S6K и Akt, а также их активное фосфорилирование обнаружены при опухолях щитовидной железы. Предполагается, что эти белки могут участвовать в опухолевой прогрессии. Они стимулируют клеточную пролиферацию и подавляют апоптоз за счет фосфорилирования проапоптотических факторов.

Методом иммуноблоттинга авторами выявлена гиперэкспрессия р70S6Ka и р70S6Kb в 56 и 67% образцах аденокарцином тела матки соответственно. Уровень мРНК р70S6Kb в опухолях эндометрия превышал таковой

Таблица 2

**Выявление аутоантител к белкам лизатов нормальных тканей шейки матки методом иммуноблоттинга у онкологических больных, соматических больных и здоровых донорова**

	р34 <sup>б</sup>	р50—55	р65—69	Другие эпитопы
Рак гортани	—	4/6 (+) (66) <sup>в</sup>	3/6 (50)	р ~ 26—28
Рак шейки тела матки	—	—	—	р39 <sup>г</sup> р75—83 (2/6)
Соматические заболевания	—	7/16 (60)	4/16 (25)	р ~ 26—28 р43
Здоровые доноры	—	1/3 (+)	—	р60—67 (1/3) (+)

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

<sup>б</sup> Выявляется преимущественно у больных.

<sup>в</sup> (+) — интенсивность выявления реакции (слабая реакция).

<sup>г</sup> РШМ.

р70S6Ka и коррелировал с экспрессией белка. Анализ аутоиммунного ответа на р70S6Ka выявил стабильный титр аутоантител к р70S6Ka в сыворотке больных раком тела матки по сравнению со здоровыми донорами.

Повышение экспрессии р70S6K выявлено иммуногистохимическим методом в опухолях щитовидной железы человека по сравнению с нормальными тканями. Методом иммуноблоттинга обнаружено повышение уровня р70S6K в некоторых образцах клеточных линий рака молочной железы [6; 7]. Предполагают, что аутоиммунный ответ на р70S6Ka может наблюдаться при опухолях поздних стадий [6]. Однако, по нашим данным, эти аутоантитела часто выявляются и у здоровых доноров (37%).

Таким образом, нами выявлено, что при РМЖ и злокачественных опухолях ЖКТ в 18 и 17% случаев соответственно при иммуноблоттинге с сыворотками в разведении 1:100 определяется слабая диффузная реакция в районе р34—38. По сравнению со здоровыми донорами, больными с соматическими заболеваниями и опухолями другой локализации при злокачественных опухолях ЖКТ, раке легкого и лимфопролиферативных заболеваниях выявлена сочетанная положительная иммунологическая реакция на р50—55, р65—69 (р34—38 из лизатов образцов РШМ). Наиболее интенсивная реакция на р50—55, р65—69 (р34—38 из лизатов образцов РШМ) при использовании сывороток в разведении 1:100 наблюдается у больных РМЖ, раком желудка и пищевода, а при использовании сывороток в разведении 1:200 — у больных острым лейкозом, у 2 из 6 больных раком гортани и у больного с метастазами рака толстой кишки в печени. У некоторых больных с соматическими заболеваниями и у одного здорового донора выявлена интенсивная реакция на р65169 (р34—38) лизатов образцов РШМ. Реакция на белок с той же молекулярной массой из лизатов нормальных тканей шейки матки у этих больных отсутствовала. У 3 из 6 больных раком гортани обнаружена положительная реакция на р50—55 и р65—69 (р34—38), полученные как из образцов РШМ, так и из нормальных тканей шейки матки.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить причины появления аутоантител к p50—55 и p65—69 (p34—38) при злокачественных опухолях ЖКТ, раке легкого и лимфопролиферативных заболеваниях и оценить возможности применения полученных данных для серологической диагностики и/или мониторинга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва Т. С., Чуев Ю. В. HeLa-ассоциированный антиген-2. Локализация в нормальных и опухолевых тканях // Эксп. онкол. — 1997. — Т. 19. — С. 129—133.
2. Боброва Т. С., Чуев Ю. В., Морозов В. А. Иммунологические и биохимические характеристики семейства белков, ассоциированных с некоторыми карциномами человека // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2001. — №3. — С. 25—31.
3. Вебер Дж. Упорядоченная биохимическая программа экспрес-

сии гена в раковых клетках // Биохимия. — 2001. — Т. 66. — С. 1438—1449.

4. Baueerle P. A., Baltimore D. A 65-kD subunit of active NF-kB is required for inhibition of NF-kB by Ikb // Genes Dev. — 1989. — Vol. 3. — P. 1689—1698.

5. Laemmly U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T-4 // Nature. — 1970. — Vol. 227. — P. 680.

6. Lytvyn D. I., Dudchenko T. M., Lyzogubov V. V. et al. Expression of alpha- and beta- isoforms of p70S6 kinase in human endometrial tumors // Exp. Oncol. — 2003. — Vol. 25. — P. 274—278.

7. Lyzogubov V. V., Usenko V. S., Khojaenko Yu. S. et al. Immunohistochemical analysis of p70S6 kinase-alpha in human thyroid tissue upon pathology // Exp. Oncol. — 2003. — Vol. 25. — P. 304—306.

8. Zabel U., Baeuerle P. A. Purified human Ikb can rapidly dissociate the complex of the NF-kB transcription factor with its cognate DNA // Cell. — 1990. — Vol. 63. — P. 255—265.

Поступила 30.11.2005

*T. S. Bobrova, Yu. V. Chuyev, V. E. Shevchenko*  
**HeLa-ASSOCIATED PROTEIN FAMILY: IMMUNE RESPONSE STUDY**  
*Carcinogenesis Research Institute,*  
*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

The purpose of this study was to analyze response in humans to purified p34 of normal and tumor tissue lysates from cervical cancer patients. Sera from cancer patients and normal donors were analyzed by immunoblotting. Antibodies to p50—55, p65—69 (purified p34 subunits) were found in sera from patients with lymphoid, gastrointestinal and lung tumors. Antibodies to p50—55, p65—69 in 1:100 dilution were present in breast, gastric and esophageal cancer, and those in 1:200 dilution were discovered in acute leukemia, in 2 of 6 cases with laryngeal carcinoma and in a patient with colon cancer and liver metastases. Three of 20 cancer patients and 1 of 16 healthy donors had antibodies to p65-69 from cervical cancer lysate and no antibodies to the protein of the same molecular weight from normal tissue lysate. Sera from 4 of 6 laryngeal cancer patients reacted similarly with p50—55 and p65—69 from normal and tumor tissues. Further study will elucidate reasons of the presence of antibodies to p50—55 and p65—69 in cancer patients as well as utility of these findings for serological diagnosis.

**Key words:** tumor-associated proteins, immunoblotting, Western blotting, autoantibodies.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А. А. Айдарбекова, В. Л. Любаев*

### К ВОПРОСУ О РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА ГОРТАНИ, ГОРТАНОГЛОТКИ, СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

В статье представлен обзор литературы по проблеме регионарного метастазирования плоскоклеточного рака головы и шеи. Наличие регионарных метастазов значительно ухудшает прогноз у больных со злокачественными опухолями головы и шеи. Регионарные метастазы в основном локализуются в лимфатических узлах II и III уровней, т. е. верхнеяремной и среднеяремной групп. Поражение лимфатических узлов других уровней зависит от локализации первичной опухоли, что также влияет на прогноз. Помимо этого на прогноз влияют такие факторы, как количество метастазов, их смещаемость, наличие экстракапсулярного распространения, размер измененных лимфатических узлов. Представляет большой интерес выбор метода лечения регионарных метастазов. До последнего времени одним из основных методов является хирургическое лечение. Объем хирургического вмешательства на зонах регионарного метастазирования (функциональные или радикальные шейные диссекции) планируется с учетом уровней поражения лимфатических узлов. Еще одним методом лечения является лучевая терапия. Однако результаты ее в самостоятельном варианте остаются неудовлетворительными, что объясняет необходимость ее сочетания с химиотерапией или радиомодификаторами.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, регионарные метастазы, комбинированное лечение, комплексное лечение.

Злокачественные опухоли головы и шеи составляют 6% злокачественных новообразований. По мнению большинства исследователей, при ограниченных небольших опухолях пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи могут быть излечены с помощью только хирургического или лучевого лечения. Однако более 60% больных обращаются к врачу с распространенными формами заболевания: большими первичными опухолями, поражением окружающих структур или регионарных лимфатических узлов [46].

Различия в частоте регионарных метастазов объясняются не только локализацией первичной опухоли, но и ее размером, степенью дифференцировки, формой роста и распространенностью [37; 38; 59]. По данным В. Л. Любаева, в большинстве случаев метастазы развиваются при инфильтративных опухолях размером более 4 см и при распространении на соседние анатомические области [7].

Частота метастазов зависит от локализации первичной опухоли [18; 48]. При раке гортани поражение регионарных лимфатических узлов определяется также расположением опухоли в том или ином отделе гортани. При

опухоли голосовых складок метастазы в шейных лимфатических узлах встречаются реже, только в 16% случаев, при поражении других отделов — чаще, уже в 56% случаев. По данным М. Wierzbicka, при раке вестибулярного и подскладочного отделов гортани метастазы наблюдаются у 34 и 42% больных соответственно [80]. Наименьшая частота метастазов регистрируется при поражении среднего отдела гортани. Так, в работе J. Siczka поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 9,13% больных с опухолью голосовых складок [71].

Рак гортаноглотки относится к злокачественным новообразованиям головы и шеи с высоким риском лимфогенного метастазирования. До 60% больных со злокачественными опухолями гортаноглотки при первом обращении к врачу уже имеют метастазы в шейных лимфатических узлах [8; 10].

При раке слизистой полости рта и ротоглотки лимфогенные метастазы встречаются в 30—80% случаев [7]. По данным разных авторов, метастазы в регионарных лимфатических узлах при раке передней половины языка диагностируют в 35—45%, при раке задних отделов — в 70—75% случаев. При раке подвижной части языка метастазы наблюдаются у 46,9% больных, при раке корня языка — у 68,5%.

Наиболее высокая частота регионарных метастазов, соответствующих символам N2—N3, наблюдается при опухолях гортаноглотки, корня языка, миндалинковой ямки [21; 22; 53; 72]. При плоскоклеточном раке гортаноглотки частота регионарных метастазов, соответствующих N3, достигает 50%, что, возможно, связано с поздней диагностикой. При плоскоклеточном раке слизистой полости рта метастазы, соответствующие N3, при первом обращении к врачу наблюдаются у 24% больных [45].

При раке гортаноглотки, соответствующем T1, метастазы в регионарных лимфатических узлах наблюдаются у 42% больных, T2 — у 49%, T3 — у 54%, T4 — у 58%. При раке корня языка T1 поражение шейных лимфатических узлов отмечается в 55% наблюдений, T2 — в 56%, T3 — в 52%, T4 — в 76%. При опухолях миндалинковой ямки T1 метастазы определяются у 30% больных, T2 — у 54%, T3 — у 52%, T4 — у 76%.

При плоскоклеточном раке головы и шеи возможны метастазы в ретрофарингеальных лимфатических узлах. При опухолях глотки они встречаются у 19% больных, тонзиллярной области — у 9%, грушевидного синуса — в 5%, корня языка — в 4%, надскладочного отдела гортани — в 2% [69].

В настоящее время широко используют классификацию уровней поражения шейных лимфатических узлов [68]. Для большинства опухолей головы и шеи характерно избирательное поражение того или иного уровня лимфатических узлов, что очень важно при планировании лечения.

У большинства пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи поражены шейные лимфатические узлы II—IV уровней. Это подтверждают гистологическое исследование послеоперационного материала и клинические исследования, указывающие на необходимость удаления всех лимфатических узлов указанных уровней [22].

В 1972 г. R. Lindberg описал локализацию лимфогенных метастазов у 1155 больных плоскоклеточным раком верхних дыхательных путей [45]. Он указал, что первичные опухоли слизистой полости рта характеризуются преимущественным поражением лимфатических узлов I—III уровней, а первичные опухоли ротоглотки, гортаноглотки и гортани — лимфатических узлов II—IV уровней. Контралатеральные лимфатические узлы нечасто встречаются при большинстве опухолей слизистой полости рта и гортаноглотки и отмечаются у значительного числа больных с опухолями корня языка, вестибулярного отдела гортани и твердого неба. Результаты этого исследования подтверждены данными J. P. Shah [69]. Он проанализировал результаты лечения 1081 пациента, которым выполнена радикальная шейная диссекция. Регионарные метастазы опухолей слизистой оболочки полости рта локализовались преимущественно в лимфатических узлах I—III уровней, опухолей гортани — в лимфатических узлах II—IV уровней. Поражение лимфатических узлов I и V уровней встречалось редко.

Тактика лечения плоскоклеточного рака головы и шеи зависит не только от особенностей первичных опухолей, но и от состояния шейных лимфатических узлов. У ряда пациентов их изменения определяются уже на доклиническом этапе, а частота выявления клинически определяемых метастазов превышает 20% [19; 52; 78]. Так, при раке подвижной части языка клинически не определяемые

метастазы в шейных лимфатических узлах имеются в 34% случаев [26], корня языка — в 44% [31], стенок глотки — в 57% [60], надскладочного отдела гортани — в 33% [32]. По данным W. M. Mendenhall, субклинические изменения регионарных лимфатических узлов наблюдаются при раке подвижной части языка в 25—54% наблюдений, корня языка — в 66%, глотки — в 16—26%, надскладочного отдела гортани — в 38% [56]. При раке гортаноглотки метастатическое поражение шейных лимфатических узлов имеется более чем у 75% больных [45].

По данным А. Х. Гейдарова, 2-летняя выживаемость больных без лимфогенных метастазов составляет 56,8%, при опухолях N1-3 — 18,8% [2]. Анализ 5-летней выживаемости больных с опухолями T3N0M0 (35 больных) и T3N1—2M0 (25 больных) показал, что наличие регионарных метастазов снижает ее до 21,6±6,4% по сравнению с 51,7±8,1% в отсутствие метастазов ( $p < 0,001$ ).

Одним из важнейших прогностических факторов является размер первичной опухоли. Трех- и 5-летняя выживаемость при опухолях головы и шеи T1 составляет 62 и 48%, T2 — 43 и 31%, T3 — 27 и 19%, T4 — 21 и 13% соответственно [44].

Помимо представленных ранее факторов при прогнозировании появления регионарных метастазов следует учитывать такие гистологические параметры, как толщина опухоли, инвазия сосудов, степень дифференцировки опухоли и ангиогенез [50; 64]. Особенно информативны толщина и локализация первичной опухоли. В 1986 г. R. H. Spiro показал, что рак языка и дна полости рта толщиной менее 2 мм метастазирует редко даже при большой площади повреждения, тогда как при опухолях большей толщины риск метастазов в шейных лимфатических узлах возрастает до 40% [73]. По данным M. A. Mohit—Tabatabai, частота регионарных метастазов при опухолях дна полости рта толщиной более 1,5 мм не превышала 2%, при опухолях толщиной 1,6—3,5 мм составляла 33%, толщиной более 3,5 мм — 60% [62].

При первичных опухолях ротоглотки и гортаноглотки толщиной более 4 мм риск метастазов в шейных лимфатических узлах увеличивается в 4 раза [15]. Ряд авторов отрицают связь между толщиной опухоли и риском лимфогенных метастазов [29; 50].

На частоту регионарных метастазов влияет также степень дифференцировки опухоли [50]. Установлено, что низкодифференцированные опухоли склонны к более агрессивному течению и, следовательно, при них чаще наблюдается лимфогенная диссеминация [24]. Сходные исследования проведены M. H. McGarran при раке гортани [51]. Однако зависимость между степенью дифференцировки опухоли и частотой лимфогенных метастазов доказана не во всех исследованиях.

Большое влияние на прогноз оказывает экстракапсулярное распространение опухоли [9]. При плоскоклеточном раке головы и шеи часто наблюдаются регионарные метастазы, соответствующие N3. Одиночные лимфоузлы более 6 см встречаются редко. Крупные метастазы представляют собой тотальную деструкцию пораженного лимфатического узла с экстракапсулярным ростом. Частота экстракапсулярного роста зависит от размеров лимфатического узла. Если размер пораженного лимфатического узла не превышает 1 см, частота экстракапсу-

лярного распространения 23%, 2—3 см — 53%, более 3 см — 75%. Экстракапсулярное распространение опухоли повышает риск отдаленных метастазов [36]. Следовательно, чем больше поражение лимфатических узлов, тем неблагоприятнее прогноз.

Большинство больных опухолями головы и шеи поступают с распространенными поражениями. В половине наблюдений (62,1%) размеры измененных лимфатических узлов превышают 3 см [1].

Проанализирована эффективность профилактических шейных диссекций у 63 пациентов с плоскоклеточным раком верхних дыхательных путей N0. У 19 (30,2%) больных обнаружены метастазы в лимфатических узлах. У 14 (22,2%) из них имелось экстракапсулярное распространение опухоли [25].

По данным Е. Г. Матякина, 5-летняя выживаемость больных с метастазами до 3 см составила 56%, более 5 см — 22% [9]. При поражении до 5 лимфатических узлов 5-летняя выживаемость была 54,3%, более 5 — 8%. При опухолях N0 5-летняя выживаемость составила 88%, N1 — 66%, N2 — 39%, N3 — 29%. При наличии контралатеральных метастазов 5-летняя выживаемость составила 46%.

Основными методами лечения злокачественных опухолей головы и шеи являются хирургический, лучевой либо их комбинация. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + лучевая терапия) методов лечения показал, что лучевая терапия снижает частоту рецидивов, задерживает развитие отдаленных метастазов [42]. Чтобы оценить эффективность лечения регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи, необходимо рассматривать каждый метод лечения по отдельности.

Двухлетняя выживаемость при опухолях N1 после хирургического лечения составляет 61%, 3-летняя выживаемость при опухолях N1—3 — 36%. Пятилетняя выживаемость больных с регионарными метастазами после хирургического лечения — примерно 53% [7; 10; 39]. По данным В. А. Любаева, благоприятные результаты лечения возможны при односторонних смещаемых метастазах N1 [7]. При этом в большинстве случаев достаточно выполнить фасциально-фуглярное иссечение клетчатки шеи.

Имеются сторонники профилактического иссечения клетчатки шеи у больных раком гортаноглотки в отсутствие клинически определяемых метастазов, что объясняется высокой частотой регионарных метастазов при злокачественных опухолях данной локализации.

В исследование, проведенное А. S. Hosal, включены 210 больных с клинически не определяемыми метастазами в шейных лимфатических узлах, которым выполнены селективные шейные диссекции [34]. Первичные опухоли полости рта наблюдались у 43,3% больных, ротоглотки — у 14,3%, гортаноглотки — у 7,6%, гортань — у 34,8%. У 23,0% больных после операции выявлены лимфогенные метастазы, у 17 из них (24,0%) отмечено экстракапсулярное распространение опухоли. Рецидивы наблюдались у 3% больных без метастазов, у 4% больных с гистологически подтвержденными метастазами без экстракапсулярного распространения и у 18% больных с метастазами с экстракапсулярным распространением опухоли. Прогностически неблагоприятным считается наличие 2 регионарных метастазов и более.

У 172 больных раком гортани и гортаноглотки без регионарных метастазов произведена функциональная шейная диссекция [43]. Скрытые метастазы обнаружены у 30% больных, из них у 39% выявлено экстракапсулярное распространение опухоли. Рецидив в зоне регионарных лимфатических узлов выявлен у 5,2% больных. Исследование показало, что профилактическая функциональная шейная диссекция обеспечивает низкую частоту рецидивов и высокую выживаемость.

В 1906 г. G. W. Crile предложил выполнять радикальную шейную диссекцию при метастазах в шейных лимфатических узлах. Эта операция популяризирована М. Hayes в 1951 г. В последующем хирургическое вмешательство на шейных лимфатических узлах подверглось значительным изменениям. Целями модификаций радикальной шейной диссекции были уменьшение косметических и функциональных нарушений, обусловленных резекцией таких структур, как грудино-ключично-сосцевидная мышца и добавочный нерв. В 1967 г. E. Vossa представил результаты "консервативной" шейной диссекции, при которой регионарные лимфатические узлы удалялись единым блоком без смежных мягкотканых структур [17]. Он заключил, что "консервативная" шейная диссекция не уступает по эффективности радикальной диссекции, но позволяет сохранить анатомические структуры, не вовлеченные в опухолевый процесс, что улучшает функциональные результаты лечения. После этого модифицированная шейная диссекция стала широко использоваться для лечения регионарных метастазов как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой терапией.

Профилактические шейные диссекции выполняют при опухолях с высоким риском лимфогенных метастазов. Они показаны при опухолях ранних стадий, когда удаление окружающих структур (грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена, добавочный нерв) не показано. К профилактическим шейным диссекциям относятся надлопаточно-подъязычная шейная диссекция (удаляются лимфатические узлы I—III уровней), расширенная надлопаточно-подъязычная шейная диссекция (дополнительно удаляются лимфатические узлы IV уровня), боковая шейная диссекция (удаляются лимфатические узлы II—V уровней) [33; 68]. Надлопаточно-подъязычную шейную диссекцию выполняют при опухолях слизистой полости рта с высоким риском субклинического поражения лимфатических узлов, расширенную надлопаточно-подъязычную шейную диссекцию — при метастазах в лимфатических узлах IV уровня, боковую шейную диссекцию — при опухолях ротоглотки, гортаноглотки и гортани.

Наличие регионарных метастазов N3 является показанием к расширенным шейным диссекциям. Термин «расширенные шейные диссекции» впервые использован в 1968 г. H. Lipshutz и S. Stetzer [47]. Они описали комбинацию радикальной шейной диссекции и заднебоковой шейной диссекции. Под этим термином понимают дополнительное удаление лимфатических узлов или других окружающих структур, не входящее в объем стандартной радикальной шейной диссекции [41].

В работах из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга расширенные шейные диссекции составили 5% всех шейных диссекций у больных с опухо-

лями N2—3 [20]. По этим данным, 5-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке выше, чем при других опухолях головы и шеи (47 и 24% соответственно). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, подвергшихся расширенным шейным диссекциям, составила около 40%, рецидивы отсутствовали более чем у 70%.

Еще одним методом лечения регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи является дистанционная лучевая терапия. Она может использоваться как при непальпируемых лимфатических узлах, так и при клинически определяемых метастазах, в том числе в плане комбинированного или комплексного лечения [30].

По данным разных авторов, суммарная очаговая доза при дистанционной лучевой терапии зависит в первую очередь от размера и в меньшей степени от гистологического строения опухоли [30; 76]. При плоскоклеточном раке R. R. Million рекомендует следующие минимальные суммарные очаговые дозы: при опухолях менее 1 см — 60 Гр, 1—2 см — 65 Гр, 2-3 см — 70 Гр, 3—6 см — 75 Гр [61].

По данным В. В. Карасевой, 5-летняя выживаемость больных раком ротоглотки и слизистой полости рта без регионарных метастазов при комбинированном лечении (лучевая терапия и последующее хирургическое вмешательство) составила  $49,7 \pm 11,2\%$ , при наличии регионарных метастазов —  $29,4 \pm 9,8\%$  [6]. При проведении комбинированного лечения, когда хирургическое вмешательство выполнялось на первом этапе, 5-летняя выживаемость в отсутствие регионарных метастазов составила  $46,8 \pm 11,8\%$ , при наличии метастазов —  $26,5 \pm 7,6\%$ .

Сравнение отдаленных результатов лучевой терапии в самостоятельном варианте в зависимости от числа пораженных регионарных лимфатических узлов при раке ротоглотки показало, что при поражении 3 и более узлов 5-летняя выживаемость в 7 раз ниже, чем при поражении менее 3 узлов ( $3,7 \pm 3,6$  и  $27,3 \pm 4,0\%$  соответственно) [4].

Пятилетняя общая выживаемость при опухолях N0 составила  $34,8 \pm 7,5\%$ , N1 —  $34,2 \pm 5,7\%$ , N2 —  $16,3 \pm 4,6\%$ , N3 —  $4,9 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,05$ ). При наличии двусторонних метастазов 5-летняя выживаемость составляет  $11,1 \pm 6,0\%$ , при односторонних —  $27,7 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ) [3; 4]. Наихудшие результаты лучевой терапии получены у больных с конгломератами шейных лимфатических узлов.

Результаты лучевого лечения регионарных метастазов рака слизистой полости рта и ротоглотки неудовлетворительны [3], поэтому в настоящее время при опухолях этой локализации широко используется комбинированное лечение [16; 28; 54; 58].

Интересное исследование провел S. J. Wang [79]. В нем участвовали больные с небольшими опухолями головы и шеи N2-3. На первом этапе 71 больному проведена лучевая терапия на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. У 69 больных отмечен полный клинический эффект со стороны первичной опухоли, у 42 — полный клинический эффект со стороны регионарных метастазов. Всем больным после лучевой терапии проведена шейная диссекция. У 31 из 71 (44%) больного выявлены метастазы. У 13 из 42 (31%) пациентов с полным клиническим эффектом со стороны регионарных метастазов при гистологическом исследовании обнаружены метастазы.

Показания к послеоперационной лучевой терапии или химиотерапии после профилактических шейных

диссекций определил К. Т. Pitman [66]. К ним относятся экстракапсулярное распространение опухоли, увеличенные лимфатические узлы, поражение лимфатических узлов более чем одного уровня, перинеуральная и периваскулярная инвазия.

Решение о выполнении шейной диссекции после лучевой терапии зависит от того, было поражение одно- или двусторонним, от диаметра наибольшего лимфатического узла, его фиксации, числа клинически увеличенных лимфатических узлов и суммарной очаговой дозы. Если после полного курса лучевой терапии увеличенные лимфатические узлы полностью исчезают, можно ограничиться только этим методом лечения и оставить больного под наблюдением [35; 65]. Однако обычно безопаснее выполнить шейную диссекцию сразу после завершения лучевой терапии, поскольку постлучевой фиброз затрудняет удаление рецидивных опухолей [49]. Суммарная очаговая доза зависит от размеров и фиксации лимфатических узлов. Так, предоперационное облучение в суммарной очаговой дозе 50 Гр проводят при подвижных метастазах размером 3—4 см, 60 Гр и более — при метастазах 5—6 см. Лимфатические узлы размером 7—8 см обычно фиксированы и требуют подведения дозы 70—75 Гр [55].

Проведение хирургического вмешательства после курса лучевой терапии имеет свои недостатки, поскольку увеличивает частоту послеоперационных осложнений. К ним относятся постлучевой фиброз и отек мягких тканей. Особенно высока частота послеоперационных осложнений, если шейная диссекция после облучения сочетается с операцией на первичной опухоли. По данным W. M. Mendenhall, частота послеоперационных осложнений после курса лучевой терапии составляет 23% [56]. В 69,7% случаев осложнения представлены нагноением послеоперационной раны. Частота осложнений возрастает с увеличением дозы лучевой терапии. Это подтверждается данным J. M. Taylor [77].

При опухолях N2—3 2- и 3-летняя выживаемость после комбинированного лечения (лучевая терапия + хирургическое лечение) составляет 45 и 18% соответственно, 2-летняя выживаемость после только лучевого лечения — 14%.

Лечение больных с опухолями головы и шеи N2-3 представляет большие трудности. В ряде центров при таких опухолях проводят хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. В работе W. M. Mendenhall представлены результаты 233 шейных диссекций у 181 пациента с опухолями N2—3 (у 52 больных произведено двустороннее удаление клетчатки шеи) [56]. Большинству больных выполнены радикальные операции (163 наблюдения, 70%). В послеоперационном периоде лучевая терапия на область шеи проведена 148 больным (82%). Пятилетняя общая выживаемость составила 30%.

Данные литературы свидетельствуют о необходимости комбинированного и комплексного лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. В исследовании С. Тапежа комбинированное лечение проведено 65% больных раком слизистой полости рта и ротоглотки и 35% больных раком гортани [74]. Это позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов с 26 до 16% при раке слизистой полости рта и ротоглотки и с 18 до 9% при раке гортани.

Анализ результатов полихимиотерапии с включением цисплатина при плоскоклеточном раке головы и шеи выполнен Л. В. Платинским [11]. Изучена эффективность 4 комбинаций. Эффективность комбинации цисплатина, винкристина, блеомицина и метотрексата составила 65%, той же комбинации без метотрексата — 71%, комбинации цисплатина, блеомицина и фторурацила — 77,5%, цисплатина, фторурацила и митомицина — 56,5%. Таким образом, наиболее эффективной, по данным этого исследования, оказалась комбинация цисплатина, блеомицина и фторурацила.

Наиболее популярны при плоскоклеточном раке головы и шеи программы, включающие высокие дозы цисплатина и длительную непрерывную инфузию фторурацила. Эффективность этой комбинации изучил J. Kish [40]. Она составила 72%. По данным других авторов, она составляет 25—78% [40]. В настоящее время продолжается активный поиск эффективных режимов химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

В последние годы при плоскоклеточном раке головы и шеи стала применяться одновременная химиолучевая терапия [63; 75]. До сих пор остается нерешенным вопрос о количестве курсов химиотерапии [53].

Неoadьювантная химиолучевая терапия позволила статистически достоверно увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с опухолями N2 по сравнению с больными, которым неoadьювантную химиотерапию не проводили. Частота рецидивов при применении неoadьювантной химиотерапии снижается в 2,9 раза. Пятилетняя общая выживаемость больных с опухолями N2, получивших комбинированное лечение, составляет  $28,6 \pm 9,5\%$  по сравнению с  $16,3 \pm 4,7\%$  после лучевой терапии, а 10-летняя —  $24,0 \pm 4,1$  и  $13,4 \pm 4,3\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

В последние годы идет активный поиск средств потенцирования лучевой терапии. Одним из них является гипертермия. По данным И. С. Романова, по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте термордиотерапия повышает частоту полных регрессий (3,6 и 30,1% соответственно), что приводит к увеличению 5-летней выживаемости (8,7 и 24,8% соответственно) ( $p < 0,05$ ) [13].

Термордиотерапия повышает резектабельность опухоли. В исследовании С. И. Ткачева 5-летняя выживаемость больных с регионарными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи после термордиотерапии составила  $24,0 \pm 4,2\%$ , в то время как после лучевой терапии в самостоятельном варианте — лишь  $9,0 \pm 4,6\%$  ( $p < 0,01$ ) [14]. После уменьшения размеров метастазов у 18 (18%) больных стало возможным хирургическое вмешательство на зонах регионарного метастазирования.

По данным М. А. Енгибарян, для повышения селективности действия локальной термохимиотерапии при нерезектабельных регионарных метастазах злокачественных опухолей головы и шеи можно использовать окситоцин [5]. При его перитуморальном введении происходит замедление кровотока в опухоли. По данным автора, объективный эффект удается достичь у 21,8%, а стабилизацию — у 78,2% больных с нерезектабельными регионарными метастазами У 38,2% больных после курса локальной термохимиотерапии появилась возможность для хирургического лечения.

Представленные выше данные отражают современное состояние проблемы лечения регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи. Несмотря на многочисленные исследования, проблема оптимального лечения лимфогенных метастазов пока не решена. В доступной литературе не представлены работы, посвященные определению тактики лечения в зависимости от состояния первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, что обосновывает необходимость проведения таких исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойков В. П., Гладилина И. А., Павлюк Д. Ю. и др. Лечебная тактика при раке гортаноглотки // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, №1. — С. 51—55.
2. Гејгаров А. Х. Превентивные методы воздействия на зоны регионарного метастазирования при комбинированном лечении рака подвижной части языка II—III стадии (T2N0M0—T3N0M0): Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1994. — 19 с.
3. Гладилина И. А. Лучевое и химиолучевое лечение больных неоперабельным раком ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 247 с.
4. Гладилина И. В., Шабанов М. А. Сравнительный анализ результатов лучевого и химиолучевого лечения больных раком ротоглотки II—IV ст. // *Мед. радиол. и радиационная безопасность.* — 2001. — Т. 46, №3. — С. 44—47.
5. Енгибарян М. А. Локальная модифицированная термохимиотерапия нерезектабельных регионарных метастазов злокачественных опухолей головы и шеи: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Р.-н/Д., 2004. — 23 с.
6. Карасева В. В. Комбинированная химиотерапия плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — Томск, 1997. — 306 с.
7. Любаев В. Л. Хирургический метод в лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 299 с.
8. Магжигов М. Г. Современные подходы к диагностике и лечению местнораспространенного рака гортаноглотки (T3-4N0—3M0): Дис... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 236 с.
9. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 295 с.
10. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — 4-е изд. — М.: Медицина, 2000. — С. 315—330.
11. Платинский Л. В., Михайловский А. В., Соколова В. Д. и др. Применение платидиама в комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей / Опухоли головы и шеи. Диагностика, лечение. — Томск, 1994. — С. 113—116.
12. Поляков Л. Ю., Борисов В. И., Ларинова Н. А. и др. Химиолучевое лечение больных с местнораспространенными формами рака орофарингеальной зоны // *Мед. радиол. и радиационная безопасность.* — 1994. — №1. — С. 47—49.
13. Романов И. С. Тактика лечения местнораспространенных регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2000. — 20 с.
14. Ткачев С. И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 266 с.
15. Ambrosch P., Kron M., Fischer G. et al. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion // *Head Neck.* — 1995. — Vol. 17. — P. 473—479.
16. Barkley H. T., Fletcher G. H., Jesse R. H. et al. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx // *Am. J. Surg.* — 1972. — Vol. 124. — P. 462—467.
17. Bocca E., Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1967. — Vol. 76. — P. 975—987.
18. Buckley J. G., MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: A prospective analysis of prevalence and distribution // *Head Neck.* — 2000. — Vol. 22. — P. 380—385.
19. Byers R. M., Weber R. S., Andrews T. et al. Frequency and thera-

peutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue // *Head Neck*. — 1997. — Vol. 19. — P. 14—19.

20. *Carew J. F., Spiro R. H.* Extended neck dissection // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174. — P. 485—489.

21. *Chen K. Y., Fletcher G. H.* Malignant tumors of the nasopharynx // *Radiology*. — 1971. — Vol. 99. — P. 165—171.

22. *Chodynicky S., Lazarczyk B., Woinska-Rojecka T. et al.* Modified neck dissections — efficiency of surgical treatment and clinical observations // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — Vol. 8, N 2. — P. 93—95.

23. *Clark J., Li W., Smith G. et al.* Outcome of treatment for advanced cervical metastatic squamous cell carcinoma // *Head Neck*. — 2005. — Vol. 27, N 2. — P. 87—93.

24. *Close L. G., Burns D. K., Reisch J. et al.* Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1987. — Vol. 113. — P. 1191—1195.

25. *Coatesworth A. P., MacLennan K.* Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck // *Head Neck*. — 2002. — Vol. 24, N 3. — P. 258—261.

26. *Decroix Y., Ghossein N. A.* Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue. II. Management of the neck nodes // *Cancer*. — 1981. — Vol. 47. — P. 503—508.

27. *Devaney S. L., Ferlito A., Rinaldo A. et al.* Pathologic defection of occult metastases in regional lymph nodes in patients with head and neck cancer // *Acta Otolaryngol.* — 2000. — Vol. 120, N 3. — P. 344—349.

28. *Diouf R., Diallo B. K., Tall A. et al.* Cancers of the larynx: what therapeutic strategy to use in Senegal? // *Dakar Med.* — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 215—218.

29. *Eicher S. A., Overholt S. M., El-Naggar A. K. et al.* Lower gingival carcinoma: clinical and pathologic determinants of regional metastases // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1996. — Vol. 122. — P. 634—638.

30. *Engin K., Tupchong L., Waterman F. M. et al.* Thermoradiotherapy for superficial tumor deposits in the head and neck // *Int. J. Hyperthermia*. — 1994. — Vol. 10, N 2. — P. 153—164.

31. *Foote R. L., Olsen K. D., Davis D. L.* Base of tongue carcinoma. Patterns of failure and predictors of recurrence after surgery alone // *Head Neck*. — 1993. — Vol. 15. — P. 300—307.

32. *Garden A. S., Morrison W. H., Ang K. K.* Laryngeal and hypopharyngeal cancer / *Gunderson L. L., Tepper J. E.* (eds.). *Clinical radiation oncology*. — New York: Churchill Livingstone, 2000. — P. 485-503.

33. *Gluckman J. L., Johnson J. T.* Surgical management of neck metastases — United Kingdom: Taylor and Francis Group, 2003. — 173 p.

34. *Hosal A. S., Carrau R. L., Johnson J. T. et al.* Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck // *Laryngoscope*. — 2000. — Vol. 110, N 12. — P. 2037—2040.

35. *Johnson C. R., Silverman L. N., Clay L. B. et al.* Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? // *Rad. Oncol. Invest.* — 1998. — Vol. 6. — P. 52—57.

36. *Johnson J. T., Barnes E. L., Myers E. N.* The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases // *Arch. Otolaryngol.* — 1981. — Vol. 107. — P. 725—729.

37. *Jose J., Coatesworth A. P., Johnston C. et al.* Cervical node metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Prospective analysis of prevalence and distribution // *J. Laryngol. Otol.* — 2002. — Vol. 116. — P. 925—928.

38. *Jose J., Coatesworth A. P., MacLennan K.* Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: Histopathologic analysis and reporting // *Head Neck*. — 2003. — Vol. 25. — P. 194—197.

39. *Julieron M., Kolb F., Schwaab G. et al.* Surgical management of posterior pharyngeal wall carcinomas: functional and oncologic results // *Head Neck*. — 2001. — Vol. 23. — P. 80-86.

40. *Kish J. A., Eusley J. E., Jacobs J. K.* Evaluation of high dose cisplatin and 5-fluorouracil infusion as initial therapy in advanced head and neck cancer // *Ann. J. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 11. — P. 553—557.

41. *Kruk-Zagajewska A., Szmaja Z., Wierzbicka M.* Practical significance of the 6 level neck classification in cancers of the aerodigestive tract // *Otolaryngol. Pol.* — 2000. — Vol. 54, N 31. — P. 133—136.

42. *Laramore G. E., Coltrera M. D., Karen J. H.* Tumors of Head and Neck // *Rubin Ph.* (ed.). *Clinical Oncology*. — 8th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders company, 2001. — P. 405—461.

43. *Lassaletta L., Garcia-Palares M., Morera E. et al.* Functional neck

dissection for the clinically negative neck: effectiveness and controversies // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2002. — Vol. 111, N 2. — P. 169—173.

44. *Lefebvre J. L., Lartigau E., Kara A. et al.* Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer / *Gospodarowicz M. K.* (ed.). *Prognostic Factors in Cancer*. — 2nd. ed. — New York: A. John Wiley and sons, 2001. — P. 151—166.

45. *Lindberg R.* Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts // *Cancer*. — 1972. — Vol. 29. — P. 1446—1449.

46. *Lindelv B., Hansen H. S.* The impact of lymph node metastases on the results of treatment by primary radiotherapy and secondary surgery in oropharyngeal cancer // *Acta Oncol.* 1995. — Vol. 34, N 7. — P. 965—968.

47. *Lipshutz H., Stetzer S.* Extended radical neck dissection // *Ann. Surg.* — 1968. — Vol. 168. — P. 901—904.

48. *Liu M., Xiao Z., Shen Y.* Detection of neck lymph node metastasis in the patients with supraglottic cancer // *Chung. Hua. Erh. Pi. Yen. Hou. Ko. Tsa. Chih.* — 1995. — Vol. 30, N 1. — P. 47—49.

49. *Mabanta S. R., Mendenhall W. M., Stringer S. P. et al.* Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes // *Head Neck*. — 1999. — Vol. 21. — P. 591—594.

50. *Martinez-Gimeno C., Rodriguez E. M., Vila C. N. et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis // *Laryngoscope*. — 1995. — Vol. 105. — P. 728—733.

51. *McGavran M. H., Bauer W. C., Ogura J. H.* The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor // *Cancer*. — 1961. — Vol. 14. — P. 55—60.

52. *McGuirt W. F., Johnson J. T., Myers E. N. et al.* Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1995. — Vol. 121, N 3. — P. 278-282.

53. *McLaughlin M. P., Mendenhall W. M., Mancuso A. A.* Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*. — 1995. — Vol. 17. — P. 190—198.

54. *Mendenhall W. M., Amdur R. J., Hinerman R. W. et al.* Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck // *Am. J. Otolaryngol.* — 2003. — Vol. 24. — P. 41—50.

55. *Mendenhall W. M., Cassisi N. J., Stringer S. P. et al.* Therapeutic principles in the management of head and neck tumors / *Souhami R. L., Tannock I., Hohenberger P.* et al. (eds.). *Oxford Textbook of Oncology*. - 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 2001. — P. 145.

56. *Mendenhall W. M., Million R. R., Cassisi N. J.* Elective neck irradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck Surg.* — 1980. — Vol. 3. — P. 15—20.

57. *Mendenhall W. M., Million R. R., Cassisi N. J.* Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* — 1986. — Vol. 12. — P. 733—740.

58. *Mendenhall W. M., Villaret D. B., Amdur R. J. et al.* Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*. — 2002. — Vol. 24. — P. 1012—1018.

59. *Mendenhall W. M., Parsons J. T., Mancuso A. A. et al.* Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx an alternative to surgery // *Head Neck*. — 1996. — Vol. 18. — P. 24—35.

60. *Meoz-Mendez R. T., Fletcher G. H., Guillaumondegui O. M.* Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1978. — Vol. 4. — P. 579—584.

61. *Million R. R., Cassisi N. J., Mancuso A. A. et al.* Management of the neck for squamous cell carcinoma / *Million R. R., Cassisi N. J.* (eds.). *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. — Philadelphia: JB Lippincott, 1994. — P. 75—142.

62. *Mohit-Tabatabai M. A., Sobel H. J., Rush B. F. et al.* Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 152. — P. 351—353.

63. *Mohr C., Bohndorf W., Gremmel H.* Preoperative radiochemotherapie und radical operation fort-geschrittener Mundhohlenkarziome. 4 jahresergebnisse einer prospectiven therapiestudie des DOSAK // *Dtsch. Z. Mund. Kiefer. Gesichts. Chir.* — 1990. — Vol. 14, N 4. — P. 242—249.

64. *Morton R. P., Ferguson C. M., Lambie N. K. et al.* Tumor thickness in early tongue cancer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1994. — Vol. 120. — P. 717—720.

65. *Peters L. J., Weber R. S., Morrison W. H. et al.* Neck surgery in

patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy // *Head Neck*. — 1996. — Vol. 18. — P. 552—559.

66. *Pitman K. T., Johnson J. T., Myers E. N.* Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1997. — Vol. 123. — P. 917—922.

67. *Robbins K. T., Medina J. E., Wolfe G. T. et al.* Standardizing neck dissection terminology // *Arch. Otolaryngol.* - 1991. — Vol. 117. — P. 601-605.

68. *Rubin P., Williams J. P.* Principles of radiation oncology and cancer radiotherapy / Rubin Ph. (ed.). *Clinical Oncology*. — 8th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. — P. 99—125.

69. *Shah J. P., Candela F. C., Poddar A. K.* The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity // *Cancer*. — 1990. — Vol. 66. — P. 109—113.

70. *Shah J.P.* Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract // *Am. J. Surg.* — 1990. — Vol. 160. — P. 405—409.

71. *Sieczka J., Zietek E.* The problem of cervical metastases in vocal cord carcinoma // *Otolaryngol. Pol.* - 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 259—261.

72. *Som P. M., Curtin H. D., Mancuso A. A.* An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1999. — Vol. 125. — P. 388—396.

73. *Spiro R. H., Huvos A. G., Wong G. Y. et al.* Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor

of the mouth // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 152. — P. 345—350.

74. *Taneja C., Allen H., Koness R. J. et al.* Changing patterns of failure of head and neck cancer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2002. — Vol. 128, N 3. — P. 324—327.

75. *Taschiro H.* Therapy of advanced oral carcinomas // 32nd Congress Jap. Soc. Cancer. Ther, 1995. — P. 11.

76. *Taylor J. M., Menden W. M., Lavery R. S.* Time-dose factors in positive neck nodes treated with irradiation only // *Radiother. Oncol.* - 1991. — Vol. 22. — P. 167—173.

77. *Taylor J. M., Mendenhall W. M., Parsons J. T. et al.* The influence of dose and time on wound complications following post-radiation neck dissection // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* - 1992. - Vol. 23. — P. 41—46.

78. *Traynor S. J., Cohen J. I., Andersen P. E. et al.* Selective neck dissection and the management of the node-positive neck // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 172. — P. 654—657.

79. *Wang S. J., Wang M. B., Yip H. et al.* Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases // *Laryngoscope*. — 2000. — Vol. 110, N 11. — P. 1794—1797.

80. *Wierzbicka M., Szyfter W., Kaczmarek J. et al.* Effect of ultrasonography on postoperative changes in treatment of neck lymph nodes and improvement of long term results in patients with laryngeal neoplasms // *Otolaryngol. Pol.* — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 31—38.

Поступила 08.12.2005

*A. A. Aidarbekova, V. L. Lyubaev*  
**TO THE PROBLEM OF REGIONAL METASTASIS OF CANCERS OF THE  
LARYNX, LARYNGOPHARYNX, ORAL MUCOSA AND OROPHARYNX  
(LITERATURE REVIEW)**

*Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

The paper reviews the literature on regional metastasis of squamous-cell carcinoma of the head and neck. The presence of regional metastasis is inversely proportional to good prognosis in patients with head and neck cancer. Levels II and III, i.e. the upper and middle jugular lymph nodes are most common metastasis sites. Involvement of all other levels depends upon location of the primary and also influences the prognosis. Other important prognostic factors include the number and mobility of metastatic lesions, extracapsular disease extension, size of affected lymph nodes. Choice of treatment in cases with regional metastases is of much interest. Until recently surgery has been a major treatment modality. Surgery on regional metastases involving functional or radical neck dissection is performed with respect to lymph node levels affected. Radiotherapy is another treatment alternative. However, radiotherapy alone fails to provide good outcomes, therefore it is conducted in combination with chemotherapy or radiomodifiers.

**Key words:** squamous-cell carcinoma of the head and neck, regional metastasis, combination treatment, multi-modality treatment.

*В. В. Баринов, Н. Е. Кушлинский, В. В. Кузнецов, В. П. Козаченко,  
Л. И. Бокина, Е. А. Мустафина, В. М. Нечушкина*

## СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ТКАНИ ЯИЧНИКОВ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Работа посвящена изучению рецепторного статуса опухоли эндометрия и неизмененных яичников. Рецепторы прогестерона выявлены в опухоли эндометрия у 85,7% больных, в неизмененных яичниках — у 83,7%. Рецепторы эстрогенов в опухоли обнаружены у 81,6% больных, в яичниках — у 26,1%. Средний уровень рецепторов прогестерона в опухоли в 2 раза превышал таковой в яичниках, рецепторов эстрогенов — в 3 раза. Содержание рецепторов стероидных гормонов в опухоли и неизмененных яичниках зависит от стадии, степени дифференцировки и глубины инвазии рака тела матки.

**Ключевые слова:** рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, рак тела матки, яичники.

При изучении уровней рецепторов стероидных гормонов в злокачественных опухолях и неизмененных яичниках установлено, что в яичниках рецепторы прогестерона (РП) обнаруживаются чаще, чем рецепторы эстрогенов (РЭ) [1; 3]. По данным М. Lantta, средний уровень РЭ в яичниках в норме составляет 5—15 фмоль/мг белка, а РП — 30—980 фмоль/мг белка [2].

Сопоставление уровней рецепторов стероидных гормонов в опухоли и яичниках у больных раком тела матки ранее не проводилось, хотя с точки зрения изучения этиологии и патогенеза рака тела матки такое исследование является, на наш взгляд, чрезвычайно интересным. Эндометрий является органом-мишенью для гормонов, вырабатываемых яичниками, поэтому возможна взаимосвязь между рецепторными статусами этих органов. Мы провели сравнительное изучение содержания рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках и попытались оценить роль рецепторного статуса яичников в развитии рака тела матки.

Рецепторы стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках определены у 49 больных. Десять (20,4%) больных были в возрасте до 50 лет, 25 (51,0%) — в возрасте 50—60 лет, 14 (28,6%) — старше 60 лет.

У большинства больных диагностирован рак тела матки I стадии (43 больных, 87,8%): Ia стадии — у 13 пациенток, Ib стадии — у 20, Ic стадии — у 10 больных. Переход опухоли на шейку матки (II стадия) выявлен у 2 (4,1%) больных, III стадия — у 3 (6,1%), распространение опухоли на соседние органы (IV стадия) — у 1 (2%).

У больных преобладали высокодифференцированные опухоли (29 больных, 59,2%). Умереннодифференцированный рак тела матки диагностирован у 13 больных (26,5%), низкодифференцированный — у 7 (14,3%).

У 13 (26,5%) больных выявлены опухоли в пределах эндометрия, у 16 (32,7%) — опухоли с глубиной инвазии миометрия до 0,5 см, у 6 (12,2%) — опухоли с глубиной инвазии 0,5—1,0 см, у 14 (28,6%) — опухоли с глубиной инвазии более 1 см.

Экзофитные опухоли наблюдались у 24 (49,0%) больных, эндофитные — у 11 (22,4%), опухоли со смешанным ростом — у 14 (28,6%).

У 16 (32,7%) больных размер первичной опухоли не превышал 2 см, у 20 (40,8%) составлял 2—5 см, у 10 (20,4%) превышал 5 см. У 3 (6,1%) пациенток первичная опухоль макроскопически не определялась.

Содержание РП в неизмененных яичниках изучено у 49 больных, РЭ — у 46 (табл. 1). У 41 из 49 (83,7%) пациенток в яичниках обнаружены РП. Их средний уровень составил  $92,4 \pm 8,6$  фмоль/мг белка. Между тем РЭ обнаружены лишь у 12 из 46 (26,1%) больных, у которых они исследованы. Средний уровень РЭ в яичниках составил  $28,5 \pm 4,6$  фмоль/мг белка. У остальных 34 (73,9%) больных он не превысил порогового значения (10 фмоль/мг белка). Средний уровень РП в опухоли матки в 2 раза превышает таковой в яичниках, РЭ — в 3 раза. Средние уровни РЭ в опухоли и яичниках различаются статистически достоверно. Рецепторные статусы опухоли матки и яичников по РП практически совпадают.

В табл. 2 представлена зависимость между средними уровнями РП и РЭ в зависимости от возраста. Обращает на себя внимание высокое содержание РП в опухоли эндометрия у больных до 50 лет ( $296,3 \pm 75,6$  фмоль/мг белка). В яичниках в этой возрастной группе уровень РП значительно ниже ( $66,4 \pm 24,1$  фмоль/мг белка). Та же тенденция наблюдается в других возрастных группах: средний уровень РП в опухоли выше, чем в яичниках. Независимо от возраста средний уровень РЭ в яичниках ниже таковой в опухоли эндометрия. Кроме того, этот показатель практически не зависит от возраста больных. Следует отметить большие различия средних уровней РЭ у больных старше 60 лет: средний уровень РЭ в опухоли составил  $102,1 \pm 26,9$  фмоль/мг белка, в яичниках — всего 16,6 фмоль/мг белка.

**Таблица 1**  
Частота выявления и средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках<sup>а</sup>

Рецепторный статус	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
Положительный	42 (85,7)	209,1±29,1	40 (81,6)	91,8±9,6
Отрицательный	7 (14,3)	—	9 (18,4)	—
Яичники				
Положительный	41 (83,7)	92,4±8,6	12 (26,1)	28,5±4,6
Отрицательный	8 (16,3)	—	34 (73,9)	—

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

Высокие средние уровни РП в опухоли эндометрия и в яичниках (193,4±34,7 и 100,4±24,2 фмоль/мг белка соответственно) наблюдаются при раке тела матки I стадии (табл. 3). При раке тела матки II и III—IV стадий значительно снижается средний уровень РП в яичниках (17,8 и 13,4 фмоль/мг белка соответственно). По мере увеличения стадии опухоли как в опухоли эндометрия, так и в

**Таблица 2**  
Средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках в разных возрастных группах<sup>а</sup>

Возраст	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
До 50 лет	10 (23,8)	296,3±75,6	7 (17,5)	64,8±23,1
50—60 лет	19 (45,2)	230,2±30,1	22 (55,0)	95,3±14,8
Старше 60 лет	13 (31,0)	111,3±29,2	11 (27,5)	102,1±26,9
Яичники				
До 50 лет	8 (19,5)	66,4±24,1	2 (16,7)	29,8±27,1
50—60 лет	19 (46,3)	115,4±29,3	9 (75,0)	29,6±11,3
Старше 60 лет	14 (34,2)	76,1±21,5	1 (8,3)	16,6

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

**Таблица 3**  
Средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от стадии рака тела матки<sup>а</sup>

Стадия	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
I	38 (88,1)	193,4±34,7	34 (85,0)	107,8±41,4
II	1 (2,4)	81,6	2 (5,0)	45,9±30,1
III—IV	4 (9,5)	387,3±101,3	4 (10,0)	67,2±32,4
Яичники				
I	37 (90,3)	100,4±24,2	11 (91,7)	45,5±10,1
II	1 (2,4)	17,8	—	—
III—IV	3 (7,3)	13,4±6,4	1 (8,3)	11,8

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

яичниках уменьшается содержание РЭ. При этом средний уровень РЭ в яичниках при раке тела матки III—IV стадий достигает порогового значения — 11,8 фмоль/мг белка.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают 3 больные, у которых рецепторы стероидных гормонов определены в первичной опухоли матки и в метастатически измененных яичниках (рак тела матки III стадии). Пациентки были в возрасте 30, 52 и 62 лет. У 2 из них выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, у 1 — умереннодифференцированная аденокарцинома. У 1 больной первичная опухоль локализовалась в области дна матки, у 2 — полость матки была поражена полностью. Размеры матки колебались от нормальных до соответствующих 5—6 нед беременности. Из 2 больных с поражением всей полости матки у 1 пациентки инвазии миометрия не было, у другой глубина инвазии превышала 0,5 см. В состоянии в миометрий на глубину до 0,5 см отмечалось у больной с поражением только дна матки.

Уровень РП в опухоли эндометрия составил 132,8—767,8 фмоль/мг белка, в метастатически измененных яичниках — 11,7—15,1 фмоль/мг белка, т. е. уровень РП в яичниках был близок к пороговому. Аналогичная картина отмечена при исследовании уровня РЭ. В первичной опухоли он составил 27,5—120,1 фмоль/мг белка, в метастатически измененных яичниках — 0—11,8 фмоль/мг белка. В первичной опухоли и метастатически измененных яичниках средние уровни РП равнялись 387,3 и 13,4 фмоль/мг белка, РЭ — 67,2 и 8,4 фмоль/мг белка

Таблица 4

Средние уровни рецепторов стероидных гормонов в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от глубины инвазии миометрия<sup>a</sup>

Глубина инвазии	РП		РЭ	
	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка	Число больных	Средний уровень, фмоль/мг белка
Опухоль эндометрия				
Без инвазии	11 (27,5)	268,1±41,4	11 (28,2)	92,7±17,1
Менее 0,5 см	11 (27,5)	189,7±22,5	11 (28,2)	68,6±16,7
0,5-1,0 см	6 (15,0)	244,2±37,7	6 (15,4)	118,6±27,3
Более 1,0 см	12 (30,0)	174,2±21,2	11 (28,2)	107,1±30,6
Яичники				
Без инвазии	9 (23,1)	49,6±17,4	1 (8,3)	37,9
Менее 0,5 см	12 (30,8)	139,2±21,4	5 (41,7)	26,2±8,9
0,5-1,0 см	6 (15,4)	90,9±31,2	2 (16,7)	15,5
Более 1,0 см	12 (30,7)	87,7±27,9	4 (33,3)	35,8±11,3

<sup>a</sup> В скобках указаны проценты.

соответственно. При сравнении содержания РП и РЭ в нормальных и метастатически измененных яичниках очевидно значительное снижение уровней рецепторов стероидных гормонов в пораженных яичниках.

При анализе содержания РП в зависимости от степени дифференцировки опухоли выявлены некоторые особенности (рис. 1). Отмечено статистически достоверное различие средних уровней РП в опухоли эндометрия и яичниках при высокодифференцированном раке тела матки (237,6±30,1 и 94,4±25,6 фмоль/мг белка соответственно). При низкодифференцированных опухолях средний уровень РП ниже. Кроме того, в яичниках (70,4±27,8 фмоль/мг белка) он в 2 раза выше такового в опухоли эндометрия (36,5±17,8 фмоль/мг белка). Примечательно, что средний уровень РП в яичниках не зависит от степени дифференцировки рака эндометрия. Помимо этого отмечено высокое содержание РП как в опухоли эндометрия, так и в яичниках при аденокарциноме с плоскоклеточной метастазией (325,3±64,9 и 116,9±30,1 фмоль/мг белка соответственно).

При анализе содержания РЭ в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от степени дифференцировки рака тела матки выявлена аналогичная картина. При высоко- и умереннодифференцированной аденокарциноме средний уровень РЭ в яичниках значительно ниже, чем в опухоли (рис. 2).

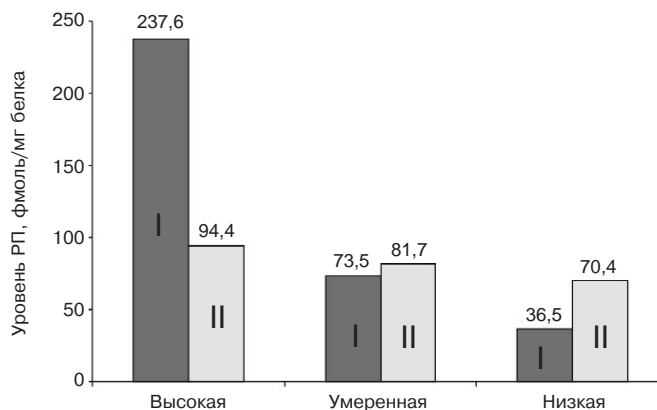


Рисунок 1. Средний уровень РП в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от степени дифференцировки рака тела матки.

I — опухоль эндометрия; II — яичники.

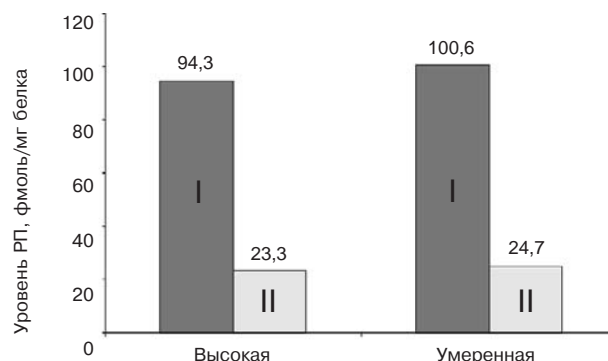


Рисунок 2. Средний уровень РЭ в опухоли эндометрия и яичниках в зависимости от степени дифференцировки рака тела матки. Низкодифференцированные опухоли в данной группе отсутствовали.

I — опухоль эндометрия; II — яичники.

Проанализирована зависимость между средними уровнями РП и РЭ в опухоли эндометрия и яичниках и глубиной инвазии миометрия (табл. 4). Особое внимание обращает на себя низкое содержание РП в яичниках по сравнению с таковым в опухолях, локализующихся в пределах эндометрия (49,6±17,4 и 268,1±41,4 фмоль/мг белка соответственно, различия статистически достоверны). Средние уровни РП в яичниках при более глубокой инвазии миометрия остаются достаточно высокими и при глубине инвазии более 0,5 см статистически достоверно отличаются от таковых в опухоли эндометрия. При разной глубине инвазии статистически достоверно различаются средние уровни РЭ в опухоли эндометрия и яичниках.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, мы хотели бы отметить следующее. Частота выявления РП в опухоли эндометрия составляет 85,7%, в яичниках — 83,7%. Средний уровень РП в опухоли в 2 раза выше такового в яичниках. Ткань яичников характеризуется низким содержанием РЭ: средний уровень РЭ в яичниках в 3 раза ниже, чем в опухоли эндометрия. Трактовка этого

факта затруднительна. Возможно, эстрогены, вырабатываемые яичниками, снижают экспрессию РЭ в их ткани. Возраст больных не влияет на уровень РЭ в яичниках.

При высокодифференцированном раке тела матки средний уровень РП в опухоли эндометрия в 2 раза выше такового в яичниках. Высокое содержание РП характерно для аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией. Средний уровень РП в яичниках практически не зависит от степени дифференцировки опухоли. При низкодифференцированном раке тела матки содержание РП в опухоли в 2 раза ниже, чем в яичниках. При высоко- и умереннодифференцированном раке тела матки содержание РЭ в яичниках в 5 раз ниже такового в опухоли эндометрия (различия статистически достоверны).

Установлено значительное снижение среднего уровня РП в яичниках при раке тела матки II—IV стадий в отличие от рака тела матки I стадии. Аналогичные данные получены при анализе содержания РЭ в опухоли эндометрия и яичниках.

Содержание РП в яичниках в 5 раз ниже их содержания в опухоли при раке тела матки без инвазии миометрия (различия статистически достоверны).

Несмотря на небольшое число больных раком тела матки с метастазами в яичниках в нашем исследовании, можно говорить о резком снижении уровней рецепторов стероидных гормонов в пораженных яичниках.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dabrow M. B., Caradonna S. Growth regulation of the human ovarian surface epithelium // Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Cancer Res., 1994. — P. 1631.
2. Lantta M. Estradiol and progesterone receptors in normal ovary and ovarium tumors // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1984. — Vol. 63. — P. 497—503.
3. Lele S. B., Piver M. S., Barlow J. J. et al. Comparison of cytosol estrogen receptor status in ovarian carcinoma using different radiolabeled ligands and methods // J. Surg. Oncol. — 1982. — Vol. 21, N 3. — P. 155—158.

Поступила 19.01.2006

V. V. Barinov, N. E. Kushlinsky, V. V. Kuznetsov, V. P. Kozachenko,  
L. I. Bokina, E. A. Mustafina, V. M. Nechushkina  
**COMPARISON OF RECEPTOR STATUS IN TISSUES OF THE OVARY AND  
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA**  
*Clinical Oncology Research Institute,*  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

The purpose of this study was to compare receptor status of endometrial tumors and intact ovaries. 85.7% of endometrial tumors and 83.7% of intact ovaries were progesterone receptor positive and 81.6% of endometrial tumors and 26.1% of intact ovaries were estrogen receptor positive. Mean progesterone receptor levels were two-fold and mean estrogen receptor levels were three-fold greater in tumors than in intact ovaries. Steroid hormone receptor concentrations in tumors and intact ovaries depended on disease stage, tumor differentiation and depth of endometrial invasion.

**Key words:** estrogen receptors, progesterone receptors, endometrial cancer, ovaries.

В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ  
 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Одним из основных патогенетических механизмов развития анемического синдрома у онкологических больных является перераспределение железа в клетки макрофагальной системы. Поступающее в организм и высвобождающееся из эритроцитов железо накапливается в макрофагах в виде ферритина. Перенос железа от клеточного ферритина к трансферрину нарушается, что влечет за собой снижение уровня сывороточного железа. Развивается перераспределительный, или функциональный, дефицит железа. Это приводит к снижению его доставки к эритрокарицитам костного мозга, нарушению эритропоэза и анемии. Дифференциальная диагностика анемий должна включать современные методы, объективно отражающие метаболизм железа, такие, как определение ферритина и растворимых рецепторов трансферрина.

**Ключевые слова:** онкологические больные, анемический синдром, ферритин, трансферрин.

Анемический синдром у больных с хроническими заболеваниями, в том числе и у онкологических больных, получил название «анемии при хронических заболеваниях». Анемия при хронических заболеваниях занимает второе место по распространенности после железодефицитной анемии [2; 6].

При всем многообразии патогенетических механизмов анемии при хронических заболеваниях (угнетение эритропоэза, нарушение метаболизма железа, действие гуморальных ингибиторов эритропоэза) одним из основных является перераспределение железа в клетки макрофагальной системы [3]. Поступающее в организм и высвобождающееся из эритроцитов железо переходит главным образом в депо, т. е. в макрофаги, где накапливается в виде ферритина. При этом нарушается перенос железа от клеточного ферритина к трансферрину, что влечет за собой снижение уровня сывороточного железа. Развивается перераспределительный, или функциональный, дефицит железа. Он приводит к снижению доставки железа к эритрокарицитам костного мозга, нарушению эритропоэза и развитию анемии [5; 6].

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе анемий у онкологических больных, объясняет важность их дифференциальной диагностики. Основной целью первого этапа диагностического поиска является определение патогенетического варианта анемии, т. е. основного механизма, обуславливающего снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина. На следующем этапе диагностики выявляют заболевание, лежащее в основе анемического синдрома, другими словами, определяют непосредственную причину анемии.

Автоматические анализаторы крови, которыми оснащены современные клинико-диагностические лаборатор-

рии, дают объективную информацию о состоянии кроветворения больного. Алгоритм дифференциальной диагностики анемии при хронических заболеваниях должен базироваться не только на оценке количественных показателей крови (числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, лейкоцитарной формулы, СОЭ), но и на умении врача интерпретировать ряд качественных характеристик эритроцитов, таких, как MCV (средний объем эритроцитов), MCH (среднее количество гемоглобина в эритроцитах), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (распределение эритроцитов по объему), и морфологические характеристики эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация, тельца Жолли и т. д.). Правильная интерпретация условий развития анемии и основных диагностических критериев, а также использование доступных лабораторных тестов существенно облегчают диагностический поиск.

Снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов позволяет только констатировать диагноз анемии, в то время как перечисленные выше показатели дают важную информацию о величине эритроцитов, насыщенности их гемоглобином, об однородности популяции эритроцитов, т. е. помогают дифференцировать микро-, макро- или нормоцитарную анемию, гипо-, нормо- или гиперхромную, оценить анизоцитоз (разнородность объема эритроцитов). Гематологические анализаторы способны представлять результаты анализа тысяч клеток в виде гистограмм — распределений клеток по размерам. На распечатках результатов отмечается возможная патология, например «Aniso» (анизоцитоз), «Miso» (микроцитоз), «Macro» (макроцитоз), «Huro» (гипохромия), «Hureg» (гиперхромия).

Отклонения от нормального распределения эритроцитов в большинстве случаев требуют микроскопии мазка крови. Анизо- и пойкилоцитоз — неспецифические признаки любой анемии: чем тяжелее анемия, тем выражен-

нее эти изменения эритроцитов. Одновременное определение числа лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы позволяет выявить ряд заболеваний системы крови, которые могут сопровождаться анемией [5; 7].

При наличии отклонений врач-морфолог проводит микроскопию мазка крови. При этом дополнительно уточняют лейкоцитарную формулу, описывают морфологию клеток, отмечают пойкилоцитоз (различия формы клеток), клеточные включения и т. д. На основании этой информации лечащий врач определяет тип анемии. Клинические данные, получаемые при опросе и физикальном исследовании, в сочетании с результатами анализа периферической крови составляют основу для предположительного диагноза. Однако врач не может ограничиваться этим этапом диагностики и не должен назначать лечение, пока не будет поставлен окончательный диагноз. С точки зрения диагностики и лечения очень важно дифференцировать железодефицитную анемию от перераспределительного дефицита железа, наблюдаемую при анемии при хронических заболеваниях.

Для дифференциальной диагностики истинного и перераспределительного дефицита железа используют определение сывороточного ферритина (белки, связывающие железо), которое позволяет судить о запасах железа в организме). Уровень ферритина обычно повышен при анемии при хронических заболеваниях. Это существенно, поскольку назначение препаратов железа в этом случае может ухудшить состояние больного. Определение концентрации ферритина в сыворотке позволяет дифференцировать железодефицитную анемию от других анемий. Высокий уровень ферритина характерен для воспалительных и инфекционных заболеваний, а также для злокачественных опухолей. Избыток железа в организме очень опасен. Он приводит к развитию интоксикации, повышению уровня активных форм кислорода. В связи с этим очень важно оценить интегральный показатель содержания железа в организме и его метаболизма, которым является ферритин.

Уровень ферритина в сыворотке исследуют иммунометрическим методом. Как уже отмечалось выше, этот показатель позволяет судить об общих запасах железа в организме [8; 9]. У здоровых уровень ферритина в сыворотке составляет 20—350 нг/мл. Снижение уровня ниже 10 нг/мл свидетельствует о железодефицитной анемии, в то время как при избыточном накоплении железа концентрация ферритина может возрастать до нескольких тысяч нанограммов на 1 мл.

Ферритином называют целый ряд родственных железосодержащих белков, отличающихся по структуре и метаболизму, но имеющих сходные физико- и иммунохимические свойства. У здоровых людей ферритин присутствует в сыворотке в незначительном количестве, которое, кроме того, зависит от пола и возраста. Уровень ферритина в сыворотке прямо пропорционален запасу железа в организме [1].

Выраженное снижение сывороточной концентрации железа свидетельствует о его дефиците в организме. Однако для диагностики латентного дефицита железа этого исследования недостаточно. Это обусловлено, с одной стороны, значительной изменчивостью уровня железа в сыворотке: существуют возрастные и половые

различия, а также колебания в течение суток (циркадные ритмы). С другой стороны, нельзя, к сожалению, не признать, что большинство методов определения концентрации железа в сыворотке ненадежны.

Если принять во внимание, что большую часть наших пациентов составляют или пожилые, или больные, имеющие многочисленную сопутствующую патологию, придется признать, что изолированный дефицит железа является скорее редкостью, чем правилом. Следовательно, у онкологических больных необходимо с осторожностью оценивать показатели, традиционно используемые для определения запасов железа (в том числе и уровень ферритина). Кроме того, необходимы другие исследования, позволяющие диагностировать функциональный дефицит железа.

В последнее время для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии при хронических заболеваниях проводят исследование уровня растворимых рецепторов трансферрина. Железодефицитная анемия сопровождается усилением синтеза этих рецепторов, повышением их экспрессии на поверхности клеток и высвобождением в кровь.

Приблизительно 80% рецепторов трансферрина находится на плазматической мембране созревающих эритроидных клеток [10]. Число рецепторов, находящихся на поверхности эритроидных клеток, является основным фактором, определяющим захват железа во время их дифференцировки. Пик экспрессии рецепторов трансферрина приходится на промежуточные стадии созревания нормобластов, когда число рецепторов достигает 800 000 на одну клетку. Плотность рецепторов трансферрина на поверхности клеток — предшественников эритроцитов повышается по мере дифференцировки клеток вплоть до ретикулоцитов. В зрелых эритроцитах экспрессия рецепторов практически отсутствует [14; 16; 18]. Из этого можно сделать следующий практический вывод: при трансфузии консервированных эритроцитов уровень гемоглобина быстро повышается. Однако если латентный дефицит железа сохраняется, уровень растворимых рецепторов трансферрина остается повышенным.

Поверхностные рецепторы составляют лишь часть от общего числа рецепторов трансферрина, наблюдается постоянное перемещение рецепторов между мембраной и цитоплазмой клетки [15]. Экспериментально доказано, что, подобно другим мембранным белкам, рецепторы трансферрина присутствуют в сыворотке в виде фрагментов трансмембранного рецептора. Под действием протеаз от рецептора отщепляется и попадает в кровь стабильный пептидный фрагмент, который и называется растворимым рецептором трансферрина. По сравнению с полным трансмембранным рецептором растворимый рецептор не имеет цитоплазматического и трансмембранного доменов. Уровень растворимых рецепторов трансферрина отражает экспрессию рецепторов трансферрина в организме [17]. У здоровых детей 1—3 лет уровень растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке выше ( $4,61 \pm 1,04$  нг/мл), чем у детей 10—15 лет ( $3,71 \pm 0,71$  нг/мл) и взрослых ( $3,84 \pm 0,72$  нг/мл) [11; 18].

Определение растворимых рецепторов трансферрина в рамках дифференциальной диагностики, в частности при железодефицитной анемии, описано J. D. Cook и

соавт. [12]. Позже показано, что исследование растворимых рецепторов трансферрина позволяет различить железодефицитную анемию и анемию при хронических заболеваниях [4; 8; 13]. При изолированном дефиците железа уровни ферритина и растворимых рецепторов трансферрина меняются разнонаправленно: уровень ферритина снижается, а содержание растворимых рецепторов трансферрина повышается. Напротив, при анемии при хронических заболеваниях уровень ферритина нормальный или высокий, а содержание растворимых рецепторов трансферрина снижено.

Таким образом, анемический синдром у онкологических больных — это сложный симптомокомплекс, дифференциальная диагностика которого должна базироваться на лабораторных данных, включающих не только определение количественных и качественных показателей крови, но и современные исследования метаболизма железа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Г. И. Ферритин как маркер железодефицитной анемии и опухолевый маркер // Коммерческая биотехнология. — 2004. — С. 1—15.
2. Бредер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия при злокачественных заболеваниях // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 134—136.
3. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т. и др. Лабораторная диагностика анемий. — М.: РМАПО, 2001. — 83 с.
4. Кармян Н. А., Казанец Е. Г., Айвазова Д. Х. и др. Растворимые рецепторы трансферрина: значение в диагностике анемий // Клин. лабор. диагн. — 2003. — №4. — С. 40—42.
5. Козинец Г. И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. — М.: Триада-Х, 2000. — 143 с.

6. Павлов А. Д., Морцакова Е. Ф. Этиология и патогенез анемий при злокачественных новообразованиях // Вопр. гематол., онкол. и иммунол. в педиатрии. — 2004. — Т. 3, №1. — С. 50—55.
7. Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. — М.: МИА, 2004. — 173 с.
8. Baynes R. D., Cook J. D. Current issues in iron deficiency // Curr. Opin. Hematol. — 1996. — Vol. 3, N 3. — P. 145—149.
9. Bezwoda W. R. The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption // Scand. J. Haematol. — 1979. — Vol. 22. — P. 113—120.
10. Brook J. H., Holliday J., Pippard M. et al. Iron metabolism in health and disease. — London, 1994. — P. 485.
11. Choi J., Im M., Pai S. sTFR concentration during normal pregnancy // Clin. Chem. — 2000. — Vol. 46. — P. 725—727.
12. Cook J. D., Skikne B. S., Baynes R. D. Serum transferrin receptor // Ann. Rev. Med. — 1993. — Vol. 44. — P. 63.
13. Flowers C. H., Skikne B. S., Covell A. M. et al. The clinical measurement of serum transferrin receptor // J. Lab. Clin. Med. — 1989. — Vol. 114. — P. 368—377.
14. Haynes B. F. Human T-lymphocyte antigens as defined by monoclonal antibodies // Immunol. Rev. — 1981. — Vol. 57. — P. 127—161.
15. Jandel J. H., Katz J. H. The plasma cell cycle of transferrin // J. Clin. Invest. — 1963. — Vol. 42. — P. 314—326.
16. Lu J. P., Hayashi K., Awai M. Transferrin receptor expression in normal, iron-deficient and iron-overloaded rats // Acta Pathol. Jpn. — 1989. — Vol. 39. — P. 759—764.
17. Rzik S., Beguin U. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors // Exp. Hematol. — 2001. — Vol. 29. — P. 677—685.
18. Thorstensen K., Egeberg K., Romslo I. et al. Variations in serum erythropoietin and transferrin receptor during phlebotomy therapy of hereditary hemochromatosis: A case report // Eur. J. Haematol. — 1991. — Vol. 47. — P. 219—222.

Поступила 16.01.2006

V. N. Blindar, G. N. Zubrikhina

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIAS IN CANCER PATIENTS

*Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

Iron redistribution into macrophage system is a major pathogenetic mechanism of anemia syndrome in cancer patients. Iron received by the body or released from red cells is stored in macrophages as ferritin. Iron transfer from cellular ferritin to transferrin is impaired and serum iron levels decrease. Redistributive or functional iron deficiency therefore develops. This results in decreased iron transport to bone marrow erythrokaryocytes, erythropoiesis impairment and anemia. Differential diagnosis of anemias should include up-to-date tests that objectively assess iron metabolism, such as ferritin and soluble transferrin receptor measurements.

**Key words:** cancer patients, anemia syndrome, ferritin, transferrin.

О. В. Зеленова, Н. А. Терентьева, Е. Г. Зеленова  
**НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
И ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНИ ХОДЖКИНА**  
*Государственная медицинская академия, Нижний Новгород*

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) — загадочное заболевание, этиология и патогенез которого до конца не изучены. В обзоре представлены современные данные о клетках Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга, обсуждается их иммунофенотип. Проанализированы гипотезы о предшественниках опухолевых клеток при болезни Ходжкина. Рассматривается роль вируса Эпштейна—Барр в патогенезе этого заболевания. Представлены особенности иммунного ответа при болезни Ходжкина.

**Ключевые слова:** болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз, этиология, патогенез, иммунный ответ.

Лимфопролиферативные заболевания относятся к злокачественным новообразованиям из лимфоидных клеток. Для каждого из них известны нормальные клетки, которые соответствуют опухолевым. Основой для такого сопоставления послужило изучение мембранного фенотипа опухолевых клеток и в меньшей степени их продуктов.

Все лимфопролиферативные заболевания делятся на три основные группы: В-клеточные опухоли, Т-клеточные опухоли и лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) [1; 2]. Болезнь Ходжкина занимает особое место среди лимфопролиферативных заболеваний [7]. Парадоксален тот факт, что в настоящее время лучше ориентируются в биологических свойствах новых опухолей из лимфоидной ткани, чем описанного 170 лет назад Томасом Ходжкиным лимфогранулематоза [1; 4].

Уникальность болезни Ходжкина заключается в том, что атипичные клетки (клетки Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга) составляют мизерную часть опухолевой массы, они немногочисленны и диффузно рассеяны и каждый гистологический вариант болезни Ходжкина характеризуется своим типом данных клеток [4; 7; 29]. До 1981 г. морфологическая классификация болезни Ходжкина включала 4 типа: лимфоидное преобладание, смешанноклеточный, нодулярный склероз, лимфоидное истощение [2]. Однако после публикации данных Британской национальной группы по исследованию лимфом, которая выделила 23 подтипа нодулярного склероза, было принято решение о выделении 2 типов нодулярного склероза, которые отличаются по прогнозу. Основными критериями деления являются выраженность остаточной лимфоцитарной популяции, количество клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга, а также степень их анаплазии [4].

Многие исследователи вообще считают, что гистологические варианты болезни Ходжкина — это самостоятельные заболевания, и даже предлагают заменить термин

«болезнь Ходжкина», термином «ходжкинская лимфома». Следует отметить, что в России до недавнего времени болезнь Ходжкина чаще называли лимфогранулематозом.

Существует несколько гипотез о нормальных клетках, являющихся предшественниками опухолевых клеток при болезни Ходжкина. Долгое время болезнь Ходжкина относили к первично диссеминированным злокачественным опухолям, исходящим из лимфоидной ткани. Последние годы болезнь Ходжкина относят к злокачественным клональным заболеваниям лимфатической системы, источником которых являются В-лимфоциты зародышевых центров [4; 6; 12; 15; 19; 24; 26; 31—33]. Это подтвердили молекулярные исследования.

Каковы доказательства того, что предшественниками опухолевых клеток при болезни Ходжкина являются В-лимфоциты? Во-первых, в опухолевых клетках при болезни Ходжкина довольно часто обнаруживают перестройки генов варибельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH) и, реже, Т-клеточного рецептора (TCR). Во-вторых, при анализе генов, кодирующих иммуноглобулины, выявлена высокая частота соматической гипермутации [4; 11; 21; 34]. Такие изменения часто наблюдаются при лимфоидном преобладании, когда определяются мутации генов, кодирующих иммуноглобулины, и опухолевые клетки экспрессируют иммуноглобулины и транскрипты. Для других вариантов болезни Ходжкина описанные изменения нехарактерны [15].

При других вариантах болезни Ходжкина определяются схожие антигенный профиль и клиническая картина, поэтому по классификации, предложенной Международной группой по изучению лимфом (REAL), они объединены под общим названием «классическая лимфома Ходжкина» [14]. При нодулярном склерозе довольно часто наблюдаются экспрессия Т-клеточных антигенов и перестройки гена, кодирующего Т-клеточный рецептор, что позволяет думать об участии Т-лимфоцитов в патогенезе болезни Ходжкина [4].

Хотя клетки Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга морфологически отличаются друг от друга

[3; 4; 12; 22], и те, и другие похожи на клетки гистиоцитарного происхождения. И те, и другие клетки экспрессируют антигены HLA класса II, активационные маркеры CD15, CD25, CD30, CD70 и CD71, а также костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86 и не экспрессируют антигены HLA класса I. Кроме этого для клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга характерна высокая секреторная активность. Все это дает возможность предположить, что нормальным аналогом этих клеток могут быть антигенпрезентирующие клетки — макрофаги и дендритные клетки [4; 7; 13]. В норме для полноценного иммунного ответа кроме антигенпрезентирующих клеток необходимы В- и Т-лимфоциты, антигены HLA классов I и II, а также цитокины.

Чуть подробнее остановимся на функциях дендритных клеток, т. к. они, возможно, участвуют в развитии болезни Ходжкина. Дендритные клетки относятся к антигенпрезентирующим клеткам, которые обрабатывают антигены и представляют их Т-хелперам. Общая численность дендритных клеток в организме велика (только белых отростчатых эпидермоцитов — клеток Лангерганса — у человека 109). Однако в связи с диффузным распределением их концентрация в лимфатических органах незначительна. Дендритные клетки — это адгезивные клетки, обладающие более высокой способностью обрабатывать антиген, чем макрофаги. Вследствие того что на поверхности дендритных клеток отсутствуют CD80 и CD86, они не могут осуществлять презентацию антигена Т-лимфоцитам до тех пор, пока не мигрируют в лимфатические узлы и не превратятся там в интердигитальные клетки. Популяция дендритных клеток происходит из костного мозга, они являются представителями миелоидного ряда. По мнению ряда авторов, клетки Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга происходят из фолликулярных и интердигитальных клеток, что подтверждается экспрессией фасцина и S100, которая характерна только для дендритных клеток [4; 12].

Экспрессия различных маркеров при различных морфологических вариантах болезни Ходжкина неодинакова. Так, при нодулярном склерозе чаще экспрессируются Т-клеточные антигены и выявляются перестройки гена Т-клеточного рецептора. При лимфоидном преобладании обычно определяются В-клеточные антигены. Важно отметить, что частота выявления В-клеточных антигенов последовательно убывает от варианта болезни Ходжкина с лимфоидным преобладанием к смешанноклеточному варианту и нодулярному склерозу. Если считать клетки Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга производными В-лимфоцитов или дендритных клеток, то следует отметить, что лимфоциты (сначала В, потом Т) и дендритные клетки исчезают при опухолевой прогрессии. От организации и количества этих клеток зависят клиническая картина заболевания и продолжительность жизни пациентов. Секреторная активность клеток Березовского—Рид—Штернберга объясняет их полиморфизм при различных вариантах болезни Ходжкина и преобладание реактивных клеток при этой патологии [4; 8; 17; 18; 28; 30].

Очень интересно строение лимфогранулематозной гранулемы. Ее основным субстратом являются лимфоциты, плазмциты, эозинофилы и гистиоциты. Малые лимфоциты, большей частью лимфоциты CD4, непосред-

ственно окружают клетки Березовского—Рид—Штернберга [4; 18; 29; 30]. В гранулемах отсутствуют цитотоксические Т-лимфоциты и NK-лимфоциты, но в большом количестве присутствуют плазмциты и эозинофилы. Это указывает на то, что иммунный ответ формируется по типу Th2. По-видимому, активированные лимфоциты CD4 мигрируют в пораженные лимфатические узлы из периферической крови, что приводит к реверсии индекса CD4/CD8 в периферической крови и его повышению в лимфатических узлах [4; 10].

Лимфоциты CD4 контактируют с клетками Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга, в результате чего происходят активация и пролиферация лимфоцитов CD4. Однако несмотря на огромное количество активированных лимфоцитов CD4 и полный набор антигенов HLA класса II, костимуляторных молекул и молекул адгезии на клетках Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга, цитотоксического иммунного ответа, в котором участвуют лимфоциты CD8, не происходит, и опухолевые клетки не уничтожаются. Работы последних лет демонстрируют, что клетки Березовского—Рид—Штернберга продуцируют TGF (трансформирующий фактор роста) и интерлейкин-10, что ведет к угнетению клеточного иммунного ответа по типу Th1. По-видимому, цитокины, продуцируемые клетками Th2, и анергические Т-лимфоциты, действительно способствуют размножению, выживанию и устойчивости к апоптозу клеток Березовского—Рид—Штернберга [9; 18; 27; 29; 30].

Интересна роль вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в патогенезе болезни Ходжкина. Исследованию ДНК вируса в геноме клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга посвящено большое число работ [3; 4; 16; 20]. Современные молекулярно-биологические методики позволяют исследовать геном не только во всей клеточной популяции, но и в отдельной клетке, полученной с помощью микроманипулятора (полимеразная цепная реакция на отдельно взятой клетке — single cell PCR). Частое выделение ДНК ВЭБ в клетках Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга пока не получило объяснения.

В зависимости от экспрессии мембранных белков, ядерных антигенов и небольших вирусных РНК различают три типа поражения клеток ВЭБ: лимфома Беркитта, назофарингеальный рак и лимфобластоидный тип [3; 4; 20]. Изменения в клетках Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга соответствуют 2 типу поражения: антигены LMP и EBNA-1 выявляют, по разным данным, в 40—60% случаев [3; 4].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что лица, перенесшие инфекционный мононуклеоз, заболевают болезнью Ходжкина в несколько раз чаще, чем бессимптомные носители ВЭБ [3; 16; 35]. Инфекционный мононуклеоз представляет собой, по сути дела, временную доброкачественную пролиферацию В-лимфоцитов [7], причиной которой является транскрипционный фактор ВЭБ. Этот фактор вызывает индукцию генов, стимулирующих клеточную пролиферацию. Транслокаций (перестроек) не происходит, однако близость процессов, происходящих в геноме, к 18-й хромосоме (содержит онкоген BCL2) и гену тяжелых цепей (IgH) создает предпосылки к возникновению со временем В-клеточных лимфом. Только появление транслокаций

способствует развитию лимфомы Беркитта при инфицировании ВЭБ. Это происходит редко, при действии определенных кофакторов, и вызывает эндемию лимфомы Беркитта у некоторых народов Африки. При действии других кофакторов ВЭБ вызывает два других заболевания — назофарингеальный рак и болезнь Ходжкина.

Таким образом, инфицирование ВЭБ является ведущим, но не единственным условием формирования генетических перестроек и развития лимфомы. ВЭБ определяется у 40—50% больных с болезнью Ходжкина, причем обнаруживается он в ядрах клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга. Частота выделения ВЭБ зависит от гистологического варианта опухоли, возраста больных и зоны проживания [4]. В зависимости от наличия вируса выделяют ВЭБ-позитивную форму болезни Ходжкина, к которой относятся смешанноклеточный вариант и лимфоидное истощение, и ВЭБ-негативную форму, к которой относится нодулярный склероз [3; 4; 16; 20; 35].

Обсуждается вопрос о том, обуславливает ли ВЭБ развитие болезни Ходжкина. Одним из механизмов действия ВЭБ может быть активация онкогена BCL2. Имеются данные о том, что во всех ВЭБ-позитивных случаях болезни Ходжкина независимо от ее гистологического варианта повышается экспрессия белка, кодируемого онкогеном BCL2 [3; 5; 23; 25].

Данные литературы, касающиеся связи между инфицированием ВЭБ и активацией онкогена BCL2, противоречивы. С одной стороны, активация онкогена BCL2 может быть необходима для выживания ВЭБ [3; 5; 23; 25]. С другой стороны, ряд авторов не нашли связи между инфицированием ВЭБ и активацией онкогена BCL2 и считают этот фактор риска болезни Ходжкина независимыми [3; 9].

Выявление клонального характера пролиферации клеток Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга по специфическим хромосомным аномалиям дало разноречивые результаты. Цитогенетические исследования обнаружили большое число неспецифических и неоднотипных нарушений [11; 34]. Однако выявлены и поломки определенных протоонкогенов [9; 21; 23; 32] и генов, регулирующих апоптоз [3; 5; 25; 27].

Одним из механизмов нарушения апоптоза в опухолевых клетках являются мутации генов, контролирующих апоптоз. Такими мутациями являются гиперэкспрессия гена BCL2, тормозящего апоптоз, и мутации гена TP53, препятствующие функционированию кодируемого им белка — индуктора апоптоза. Имеются работы, в которых детально изучается функционирование белков, кодируемых генами TP53 и BCL2, влияющих на апоптоз при болезни Ходжкина [5; 9; 18; 25; 27; 34].

Таким образом, с момента первого описания клеток Ходжкина в 1832 г. велись дискуссии по поводу истинной природы болезни Ходжкина — опухоль это, воспалительная реакция, обусловленная инфекционным заболеванием, необычный иммунный ответ или комбинация перечисленных механизмов [8]. Достижения иммунологии, иммуногистохимии и молекулярной генетики последние лет позволили получить новые данные. Результаты эпидемиологических, серологических и цитогенетических исследований независимо друг от друга указывают на то, что ВЭБ — потенциальный этиологический кофактор

развития болезни Ходжкина. Клональные исследования показали, что вирусная инфекция предшествует клональной экспансии опухолевых клеток. Результаты исследований с перемещением генов иммуноглобулинов в пределах одной клетки, опубликованные в 1996-1999 гг., доказали В-клеточную природу клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга и указали на возможность их происхождения из одной трансформированной В-клетки с последующей моноклональной экспансией.

Болезнь Ходжкина — опухоль, состоящая из клеток, секретирующих цитокины и реагирующих на них. Взаимодействие между этими клетками и ряд механизмов развития болезни Ходжкина пока не известны [29]. По-видимому, различия клинической картины, прогноза и морфологии опухолевых клеток при болезни Ходжкина могут быть обусловлены количеством секретируемых цитокинов [8; 30].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И., Кременецкая А. М., Лорие Ю. Ю. и др. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы // Тер. арх. — 2000. — №7. — С. 9—13.
2. Воробьев А. И., Яхина Е. И., Самойлова П. С. Принципы дифференциальной диагностики зрелоклеточных лимфатических опухолей // Тер. арх. — 1995. — Т. 67, №7. — С. 3-7.
3. Леенманн Е. Е., Афанасьев Б. В., Пожарисский К. М. О роли вируса Эпштейна—Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация in situ) исследования // Арх. патол. — 1999. — №1. — С. 15—22.
4. Лорие Ю. Ю. Опухолевая прогрессия и вопросы биологии лимфогранулематоза // Тер. арх. — 2000. — №7. — С. 76—80.
5. Лукьянова Н. Ю., Кулик Г. И., Чехун В. Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // Вопр. онкол. — 2000. — Т. 46, №2. — С. 121—128.
6. Трапезников Н. Н., Подгубная И. В., Артамонов Т. И. Справочник по онкологии. — 4-е изд. — М: Каппа, 1996. — 624 с.
7. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М: Медицина, 1999. — 608 с.
8. Abrahamson A. F. What is actually Hodgkin disease? // Tidsskr. Nor. Iaegeforen. — 2000. — Vol. 120, N 23. — P. 2788—2790.
9. Axdorph U., Porwit Macdonald A., Sioberg J. Epstein-Barr virus expression in Hodgkin disease in relation to patient characteristics serum factors and blood lymphocyte function // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81, N 7. — P. 1182—1187.
10. Ayoub J. P., Palmer J. L., Cabanillas F. et al. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin disease // Leuk. Lymphoma. — 1999. — Vol. 34, N 5—6. — P. 19—27.
11. Brauniger A., Yang W., Wacker H. H. et al. B-cell development in progressively transformed germinal centers: similarities and differences compared with classical germinal centers and lymphocyte-predominant Hodgkin disease // Blood. — 2001. — Vol. 97, N 3. — P. 714—719.
12. Chan W. C., Delabie J. Single cell analysis of H/RS cells // Ann. Oncol. — 1996. — Vol. 7, N 4. — P. 41—43.
13. Delabie J., Chan W. C., Weisenburger D. D. et al. The antigen-presenting cell function of Reed-Sternberg cells // Leuk. Lymphoma. — 1995. — Vol. 18, N 1—2. — P. 35—40.
14. Dirks W., Schone S., Uphoff C. et al. Expression and function of CD95 (Fas/APO-1) in leukaemia-lymphoma tumor lines // Br. J. Haematol. — 1997. — Vol. 96, N 3. — P. 584—593.
15. Foss H. D., Marafioti N., Stein H. Hodgkin lymphoma. Classification and pathogenesis // Pathologie. — 2000. — Vol. 21, N 2. — P. 113—123.
16. Hjalgrim H., Askling J., Sorehsen P. et al. Risk of Hodgkin disease and other cancers after infectious mononucleosis // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92, N 18. — P. 1522—1528.
17. Izban K. F., Ergin M., Marninez R. L. et al. Expression of the tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs) 1 and 2 is a characteristic feature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells // Mod. Pathol. —

2000. — Vol. 13, N 12. — P. 1324—1331.

18. *Izban K. F., Wrone-Smith T., His E. D. et al.* Characterization of the interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme/ced-3-family protease, caspase-3/CPP32, in Hodgkin disease: lack of caspase-3 expression in nodular lymphocyte predominance Hodgkin disease // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 154, N 5. — P. 1439—1447.

19. *Jox A., Wolf J., Diehe V.* Hodgkin disease biology: recent advances // *Hematol. Oncol.* — 1997. — Vol. 15, N 4. — P. 165—171.

20. *Kanavaros H., Sefanaki K., Georgoulas V.* Expression of p53, p21/waf1, bcl-2, Rb and ki67 protein in Hodgkin lymphomas // *Histopathology.* — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 445—453.

21. *Kupper M., Joos S., von Bonin F. et al.* MDM2 gene amplification and lack of p53 point mutations in Hodgkin and Reed-Sternberg cell: results from single cell polymerase chain reaction and molecular cytogenetic studies // *Br. J. Hematol.* — 2001. — Vol. 112, N 3. — P. 768—775.

22. *Meignin V., Briere J., Brice P. et al.* Hodgkin disease with nodular lymphocytic predominance or type 1 (paragranuloma of Poppema-Lennert): a clinico-pathological entity. Study of 21 cases and review of the literature // *Ann. Pathol.* — 2000. — Vol. 20, N 1. — P. 19—24.

23. *Metkar S. S., Naresh K. N., Redkar A. A. et al.* CD40-ligation-mediated protection from apoptosis of a Fas-sensitive Hodgkin disease-derived cell line // *Cancer Immunol. Immunother.* — 1998. — Vol. 47, N 2. — P. 104—112.

24. *Mikata A., Li D. X., Kurosau K. et al.* Reappraisal of the relationship between immunoglobulin heavy chain gene rearrangement and Epstein-Barr virus infection in Reed-Sternberg cells of Hodgkin disease // *Leuk. Lymphoma.* — 1997. — Vol. 28, N 1—2. — P. 145—152.

25. *Nguyen P. L., Harris N. L., Ritz J. et al.* Expression of CD95 antigen and bcl-2 protein in Hodgkin disease // *Am. J. Pathol.* — 1996. — Vol. 148, N 3. — P. 847—853.

26. *Ohshima K., Suzumiya J., Mukai V. et al.* Classical Hodgkin and Reed-Sternberg cells demonstrate a non-clonal immature B lymphoid

lineage: evidence from a single cell assay and in situ hybridization // *Hematol. Oncol.* — 1996. — Vol. 14, N 3. — P. 123—136.

27. *Peters A. M., Kohfink B, Martin H. et al.* Defective apoptosis due to a point mutation in the death domain CD95 associated with lymphoproliferative syndrome, T-cell lymphoma and Hodgkin disease // *Exp. Hematol.* — 1999. — Vol. 27, N 5. — P. 868—874.

28. *Poppema S.* Immunology of Hodgkin disease // *Baillieres Clin. Haematol.* — 1996. — Vol. 9, N 3. — P. 447—457.

29. *Poppema S., Potters M., Visser L. et al.* Immune escape mechanisms in Hodgkin disease // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9 (suppl. 5). — P. S21—24.

30. *Poppema S., van der Berg A.* Interaction between host T cells and Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas // *Semin. Cancer Biol.* — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 345—350.

31. *Re D., Hofmann A., Wolf J. et al.* Cultivated H-RS cells are resistant to CD95L-mediated apoptosis despite expression of wild-type CD95 // *Exp. Hematol.* — 2000. — Vol. 28, N 3. — P. 348—351.

32. *Schmidt C., Pan L., Diss T. et al.* Expression of B-cell antigens by Hodgkin and Reed-Sternberg cells // *Am. J. Pathol.* — 1991. — Vol. 139, N 4. — P. 701—707.

33. *Schwartz R. S.* Hodgkin disease - time for a change // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, N 7. — P. 495—496.

34. *Stein H., Marafioti T., Foss H. D. et al.* Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription // *Blood.* — 2001. — Vol. 97, N 2. — P. 496—501.

35. *Tavani A., La Vecchia C., Franceschi S. et al.* Medical history and risk of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2000. — Vol. 9, N 1. — P. 59-64.

Поступила 25.04.2004

*O. V. Zelenova, N. A. Terentieva, E. G. Zelenova*  
**SOME IMMUNOLOGICAL ASPECTS AND PROPOSED CAUSES  
 OF HODGKIN DISEASE**

*State Medical Academy, Nizhny Novgorod*

Hodgkin disease (lymphogranulomatosis) is an enigmatic pathology with etiology and pathogenesis yet unclear. This review presents today knowledge about and discusses immunophenotypes of Hodgkin and Reed—Sternberg cells. The paper analyzes hypotheses of tumor cell precursors in Hodgkin disease. The role of Epstein—Barr virus in pathogenesis of the disease is considered. Characteristics of immune response in Hodgkin disease are discussed.

**Key words:** Hodgkin disease, lymphogranulomatosis, etiology, pathogenesis, immune response.

А. И. Мелько

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ IV СТАДИИ

*Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Института  
усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический  
центр им. Н. И. Пирогова Росздрав», Москва*  
*Кафедра онкологии Государственного института усовершенствования  
врачей Министерства обороны РФ, Москва*

Цель исследования — изучить локализацию отдаленных метастазов при раке яичников и выживаемость больных в зависимости от этого фактора. В исследовании включено 77 больных. Метастазы в плевре выявлены у 52% больных, в печени у 21%, вне грудной и брюшной полостей у 17%. Одновременное поражение метастазами плевры и печени выявлено у 10% пациенток. Объективный и клинический ответ не зависели от локализации отдаленных метастазов. Показано, что отдаленные метастазы рака яичников чаще всего локализовались в плевре. Наиболее высокая 5-летняя выживаемость наблюдалась при метастазах вне грудной и брюшной полостей (40%), наименьшая — при одновременном поражении плевры и печени.

**Ключевые слова:** рак яичников, отдаленные метастазы, выживаемость.

Лечение больных раком яичников IV стадии остается одной из наиболее сложных проблем онкогинекологии. Лечение рака яичников продолжает совершенствоваться. Растет эффективность цитостатической терапии, ведутся исследования в области иммунотерапии, предлагаются различные методики комбинированного лечения [1; 3; 5; 8]. По данным разных авторов, 5-летняя общая выживаемость больных раком яичников IV стадии достигла 5—16% [2; 4; 7]. Известно, что выживаемость больных раком яичников зависит не только от методов лечения. На нее влияют соматический статус, возраст больных, гистологический тип, степень дифференцировки опухоли и др. [4]. Одним из факторов, который может также определять прогноз при раке яичников, является локализация отдаленных метастазов. По данным Международного консенсуса по раку яичников, более благоприятный прогноз следует ожидать у больных с метастазами в плевре и надключичных лимфатических узлах. Этим больным можно рекомендовать хирургические вмешательства. При метастазах в паренхиматозных органах хирургическое лечение неэффективно [3].

Цель работы — определить локализацию отдаленных метастазов при раке яичников и изучить выживаемость больных раком яичников IV стадии в зависимости от этого фактора.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование включены 77 больных раком яичников IV стадии, обследовавшихся и

лечившихся в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко с января 1988 по июнь 2005 г. Троим больным лечение не проводили, поэтому проанализировали выживаемость только 74 больных. Объективный и клинический ответ оценен у 72 больных, поскольку 2 пациентки с метастазами в плевре умерли в раннем послеоперационном периоде.

Локализация отдаленных метастазов определена во всей когорте больных. Чтобы оценить влияние локализации отдаленных метастазов на результаты лечения, больные были разделены на 4 группы. В 1-й группе было 39 больных с изолированными метастазами в плевре и гидротораксом. Во 2-й группе из 15 человек выявлено изолированное поражение паренхимы печени. Третью группу составили 13 человек с отдаленными метастазами вне грудной и брюшной полостей (метастазы в костях, передней брюшной стенке, шейных, в том числе надключичных, или подмышечных лимфатических узлах). В 4-й группе было 7 больных с одновременным поражением плевры и паренхимы печени. Группы были стратифицированы по возрасту, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли, а также по методам лечения.

Эффективность лечения определяли по клиническому и объективному ответам, общей 5-летней выживаемости и медиане продолжительности жизни больных. Ответ оценивали в соответствии с критериями Международного противоракового союза [6]. Объективный ответ соответствовал частоте полных и частичных регрессий опухоли, клинический ответ — частоте стабилизации, полных и частичных регрессий. Общую выживаемость определяли как долю больных, живших с момента выяв-

ления заболевания до смерти от любой причины. Медиана продолжительности жизни соответствовала периоду времени, который прожили 50% больных.

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с расчетом относительных величин, точного двухстороннего критерия Фишера и критерия 2. Различия в выживаемости оценивали по методу Каплана—Майера. Поправка на множественность сравнений не учитывалась.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 40 (52%) из 77 больных выявлены изолированные метастазы в плевре с развитием гидроторакса. У 16 (21%) больных наблюдалось изолированное поражение паренхимы печени. Отдаленные метастазы вне грудной и брюшной полостей (в костях, передней брюшной стенке, шейных, в том числе надключичных, или подмышечных лимфатических узлах) диагностированы у 13 (17%) больных. Одновременное поражение метастазами плевры и паренхимы печени выявлено у 8 (10%) пациенток.

Значительных различий по эффективности лечения между группами не отмечено. При одновременном поражении плевры и печени объективный ответ наблюдался реже, однако полученные различия оказались статистически недостоверны (табл. 1). Клинический ответ во всех группах был практически одинаковым.

Наиболее высокая 5-летняя общая выживаемость (40%) отмечена в группе больных с отдаленными метастазами вне грудной и брюшной полостей, наиболее низкая — в группе с одновременным поражением плевры и паренхимы печени (табл. 2). Различия оказались статистически достоверными. Выживаемость в группах больных с изолированным поражением плевры и печени занимала промежуточное положение.

Полученные нами данные о наиболее частой локализации отдаленных метастазов рака яичников в плевре и печени не противоречат литературным данным [3]. В связи с тем что группы больных были стратифицированы по гистологическому типу, проводимому лечению и другим признакам, а также не различались по ответу на цитостатическую терапию, различия в выживаемости могут объясняться именно локализацией отдаленных метастазов. Так, при одновременном поражении плевры и печени отмечена наименьшая выживаемость, тогда как при метастазах вне грудной и брюшной полостей — наибольшая. Вероятно, низкая выживаемость больных при одновременном метастатическом поражении паренхимы печени и плевры с развитием гидроторакса обусловлена нарушением функций сразу двух жизненно важных органов. В противоположность этому при наличии метастазов вне брюшной и грудной полостей 5-летняя выживаемость больных составила 40%, что может быть связано с отсутствием вышеуказанных патологических изменений у больных раком яичников IV стадии в дебюте заболевания.

### ВЫВОДЫ

1. Чаще всего при раке яичников IV стадии наблюдается изолированное поражение плевры или паренхимы печени.

2. Ответ на химиотерапию на зависит от локализации отдаленных метастазов.

**Таблица 1**  
Ответ на проводимую терапию при раке яичников IV стадии в зависимости от локализации отдаленных метастазов<sup>a</sup>

Ответ	Группы, абс.				P
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Полная регрессия	12 (32,4)	3 (20,0)	5 (38,5)	0 (0)	0,28
Частичная регрессия	5 (13,5)	3 (20,0)	0 (0)	2 (28,6)	
Стабилизация	12 (32,4)	2 (13,3)	3 (23,0)	3 (42,8)	
Прогрессирование	8 (21,7)	7 (46,7)	5 (38,5)	2 (28,6)	
Всего	37 (100,0)	15 (100,0)	13 (100,0)	7 (100,0)	—
Объективный ответ	17 (45,9)	6 (40,0)	5 (38,5)	2 (28,6)	0,84
Клинический ответ	29 (78,3)	8 (53,3)	8 (61,5)	5 (71,4)	0,3

<sup>a</sup> В скобках указаны проценты.

**Таблица 2**  
Общая выживаемость и медиана продолжительности жизни больных раком яичников IV стадии в зависимости от локализации отдаленных метастазов

Группа	Общая выживаемость, %					Медиана продолжительности жизни, мес
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес	
1-я	50	28	28	10	0	12
2-я	40	24	24	24	0	9
3-я <sup>a</sup>	60	40	40	40	40	23
4-я <sup>a</sup>	15	0	0	0	0	7

<sup>a</sup>  $p = 0,04$  при сравнении показателей, полученных в 3-й и 4-й группах.

3. Наиболее высокая выживаемость отмечается в группе больных с метастазами, расположенными вне грудной и брюшной полостей, наименьшая — при одновременном поражении плевры и паренхимы печени.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жоржаниа К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // *Практ. онкол.* — 2000. — №4. — С. 19—24.
2. AJCC Cancer Staging Manual. — 6th ed. — New York: Springer, 2002. — P. 275—284.
3. Berek J. S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10, N 1. — P. 87—92.
4. Brun J. L., Feyler A., Chene G. et al. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 78, N 1. — P. 21—27.
5. Brunisholz Y., Miller J., Proietto A. Stage IV ovarian cancer: a retrospective study on patient's management and outcome in a single institu-

tion // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2005. — Vol. 15, N 4. — P. 606—611.

6. *Monfardini S., Brunner K., Crowther D. et al.* (eds.). UICC Manual of Adult and Pediatric Medical Oncology. — Berlin, 1987. — P. 220—238.

7. *Naik R., Nordin A., Cross P. A. et al.* Optimal cytoreductive surgery is an independent prognostic indicator in stage IV epithelial ovarian cancer with hepatic metastases // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 78,

N 2. — P. 171—175.

8. *Scarabelli C., Gallo A., Franceschi S. et al.* Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma // Cancer. — 2000. — Vol. 88, N 2. — P. 389—397.

Поступила 30.03.2006

*A. I. Melko*

**PROGNOSTIC VALUE OF DISTANT METASTASIS SITES IN STAGE  
IV OVARIAN CANCER**

*Department of Female Diseases and Reproductive Health, Institute for  
Advanced Medical Training, N. I. Pirogov National Medicine  
and Surgery Center, RF Health Ministry, Moscow  
Department of Oncology, State Institute for Advanced Medical  
Training, RF Defense Ministry, Moscow*

The purpose of this study was to analyze sites of distant metastasis of ovarian cancer and patient survival with respect to this factor. A total of 77 patients were enrolled. Pleural metastases were found in 52%, hepatic metastases in 21%, extrathoracic and extra-abdominal disease in 17% of the patients. 10% of cases had both pleural and hepatic metastases. Objective and clinical responses did not depend on sites of metastatic disease. Pleura was the most common site of distant metastases of ovarian cancer. Patients with extrathoracic and extra-abdominal metastases had the highest 5-year survival (40%) while cases with both pleural and hepatic metastases demonstrated the lowest survival.

**Key words:** ovarian cancer, distant metastases, survival.

*В. М. Нечушкина, В. В. Кузнецов, В. Н. Богатырев, Н. И. Лазарева,  
К. Ю. Морхов, Т. И. Захарова*

## **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ДНК-ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРОМЕТРИИ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ**

*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Статья посвящена анализу прогностического значения параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии при раке тела матки. Изучена 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных в зависимости от плоидности, индекса ДНК, содержания клеток в G0/G1, S- и G2+M-фазах клеточного цикла и индекса пролиферации опухоли. Представлены результаты многофакторного анализа риска прогрессирования РТМ. Наиболее значимыми независимыми факторами прогноза при РТМ являются индекс ДНК, степень дифференцировки опухоли, индекс пролиферации, гистологический тип опухоли и глубина инвазии миометрия (перечислены в порядке убывания коэффициента информативности).

**Ключевые слова:** рак тела матки, ДНК-проточная цитофлуорометрия, прогноз.

Рак тела матки (РТМ) занимает 4-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями. Это самая частая злокачественная опухоль женских половых органов [3; 13]. Заболеваемость РТМ в России неуклонно растет. С 1995 по 2002 г. она увеличилась на 19,1% и заняла по темпам прироста 5-е место [3].

Прогноз при РТМ и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания, определенной на основании интраоперационных находок и результатов гистологического исследования. Помимо стадии к классическим факторам прогноза при РТМ относят степень дифференцировки и гистологический тип опухоли, глубину инвазии миометрия, возраст, переход опухоли на шейку матки, а также наличие метастазов. Реже учитывают такие факторы прогноза, как размеры опухоли, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях, присутствие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, результаты ДНК-проточной цитофлуорометрии и исследование экспрессии некоторых онкогенов [11].

Опухолевые клетки несут многочисленные мутации. Они касаются прежде всего генов, регулирующих пролиферацию и апоптоз. Мутации могут приводить к значительному изменению количества ДНК. Прогностическое значение параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии основано на зависимости между содержанием ДНК и степенью злокачественности опухоли. Диплоидные опухоли чаще всего ведут себя менее агрессивно, чем анеуплоидные [7]. Такая закономерность характерна для опухолей мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы, яичников, легкого [1; 4; 5; 9; 12]. Существует и обратная зависимость. Анеуплоидия прогности-

чески более благоприятна при нейробластоме [6; 10]. Помимо плоидности ДНК-проточная цитофлуорометрия позволяет получить точные данные о распределении опухолевых клеток по фазам клеточного цикла. Высокое содержание клеток в S- и G2+M-фазах свидетельствует о неблагоприятном прогнозе при многих злокачественных опухолях, в частности при раке мочевого пузыря и толстой кишки [8; 18].

Имеющиеся в литературе данные о прогностической роли плоидности и распределения клеток по фазам клеточного цикла при РТМ противоречивы [2; 14; 15]. Многочисленность уже известных независимых факторов прогноза (стадия по классификации FIGO, возраст, степень дифференцировки, глубина инвазии миометрия и т. д.) затрудняет оценку прогностической значимости параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 102 больные РТМ I-IV стадий, получавшие лечение в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1997 по 2000 г. Средний возраст больных составил  $59,7 \pm 0,8$  года (34—78 лет). Стадии РТМ по результатам послеоперационного гистологического исследования представлены в табл. 1. При послеоперационном гистологическом исследовании у 68 (66,7%) больных была выявлена аденокарцинома эндометрия, у 23 (22,5%) — аденокарцинома эндометрия имела участки плоскоклеточной метаплазии. У 11 (10,8%) больных были диагностированы прогностически неблагоприятные гистологические типы РТМ (папиллярный серозный, плоскоклеточный и светлоклеточный рак). Медиана периода наблюдения за больными составила 62 мес.

#### **Методика ДНК-проточной цитофлуорометрии**

Параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии определены у всех больных, включенных в исследование. Диагнозы подвергались двойному морфологическому контролю: цитологическому и гистологическому.

**Таблица 1**  
**Распределение больных РТМ по стадиям (FIGO, 1988 г.)<sup>а</sup>**

Стадия								
IA	IB	IC	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVB
9 (8,8)	56 (54,9)	17 (16,6)	2 (2,0)	6 (5,9)	4 (3,9)	1 (1,0)	6 (5,9)	1 (1,0)

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

Исследование проводили на проточном цитофлуорометре «EPICS-XL» («Coulter», США). Полученные данные записывали в виде гистограмм и затем анализировали с помощью компьютерных программ «System II TM» (версия 3.0, «Coulter», США) и «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США). Индекс ДНК (иДНК) вычисляли автоматически с помощью компьютерной программы «MultiCycle» («Phoenix Flow Systems», США): иДНК диплоидных клеток соответствовал 1,0, иДНК анеуплоидных клеток был больше или меньше 1,0.

#### Статистическая обработка данных

Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин, а также сравнение достоверности различий частот событий (с использованием критерия Стьюдента) выполнялось с помощью пакета программ для компьютерного анализа «SAS». Параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии в большинстве наблюдений подчинялись нормальному распределению, что позволило использовать для статистического анализа параметрический критерий Стьюдента. При числе наблюдений более 30 применялся также непараметрический анализ по Колмогорову—Смирнову. Статистический анализ и графику выполняли с помощью стандартного пакета «Statistica» (версия 5.0, «Statsoft Inc.», США).

Анализ кумулятивной выживаемости больных по методу Каплана—Мейера и сравнение достоверности различий этого показателя проводили с помощью программы «Survival», предоставленной Отделом статистики Онкологического центра М. Д. Андерсона (США). Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Определение коэффициентов веса и информативности изучаемых признаков производилось по формуле Шеннона с помощью программы «АСТА», разработанной в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Статистический анализ данных включал построение решающих правил по методу Байеса с использованием различных наборов признаков. Оценкой качества решающего правила служила частота правильного определения группы с учетом 95% доверительного интервала. Доверительные интервалы вычислялись с помощью биномиального распределения. Доверительный интервал для лучшего правила определялся по методу Бонферрони (метод учета многократных сравнений). Помимо этого вычислялись коэффициенты информативности Вапника—Червоненкиса. Для проверки достоверности различий значений признаков использовали тест 2 и точный критерий Фишера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали 5-летнюю общую (под общей выживаемостью мы подразумеваем только выживаемость,

определяемую основным заболеванием) и безрецидивную выживаемость больных РТМ в зависимости от изученных параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии: плоидности опухоли, иДНК, числа клеток в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-, S- и G<sub>2</sub>+M-фазах клеточного цикла, а также индекса пролиферации. Пятилетняя общая выживаемость составила 80,0±4,4%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 76,7±4,6%.

Анеуплоидия существенно снижала 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость больных РТМ. При диплоидных опухолях 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 96,6±3,4 и 93,1±4,7%, при анеуплоидных опухолях — 70,8±6,2 и 67,7±6,4% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ при иДНК = 1,0 (диплоидные опухоли) составила 96,6±3,4%, при иДНК < 1,0 — 74,6±12,8%, при иДНК от 1,1 до 1,5 — 84,5 ± 6,5%, при иДНК > 1,5 — только 15,0±12,8%. Статистически достоверное снижение выживаемости отмечено при иДНК > 1,5 при сравнении со всеми остальными группами. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при иДНК < 1,0 составила 67,7±13,4%, при иДНК = 1,0 — 93,1±4,7%, при иДНК от 1,1 до 1,5 — 81,8±6,8%, при иДНК > 1,5 — 13,5 ± 12,1% ( $p < 0,05$  при сравнении со всеми остальными группами).

Пятилетнюю общую выживаемость статистически достоверно снижало низкое содержание клеток в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-фазах клеточного цикла. Так, у больных с опухолями, содержащими более 90% таких клеток, 5-летняя общая выживаемость была 91,7±7,8%, 80-90% — 89,8±4,3%, менее 80% — 53,3±10,6% ( $p < 0,05$  при сравнении группы больных с опухолями, содержащими менее 80% клеток в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-фазах клеточного цикла, с двумя другими группами). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями, содержащими более 90% клеток в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-фазах клеточного цикла, составила 83,3±10,8%, 80-90% — 87,9±4,6%, менее 80% — 49,6±10,6% ( $p < 0,05$  при сравнении с двумя другими группами).

Статистически достоверные различия были отмечены и при анализе 5-летней общей выживаемости больных РТМ в зависимости от числа клеток в S-фаза клеточного цикла. Так, 5-летняя общая выживаемость больных с опухолями, содержащими 6% и менее клеток в S-фаза клеточного цикла, была 94,4±5,4%, с опухолями, содержащими более 6% таких клеток, — 75,5±5,4% ( $p < 0,05$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями, содержащими 6% и менее клеток в S-фаза клеточного цикла, составила 84,3±8,4%, более 6% — 74,4 ± 5,4%.

На 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость влияло также число клеток в G<sub>2</sub>+M-фазах клеточного цикла. Пятилетняя общая выживаемость больных с опухолями, содержащими не более 10% таких клеток, соста-

вила  $87,8 \pm 4,3\%$ , более 10% —  $63,7 \pm 9,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Статистически достоверные различия были получены и при анализе 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от этого фактора прогноза. При опухолях, содержащих 10% и менее клеток в G2+M-фазах клеточного цикла, она составила  $84,6 \pm 4,7\%$ , более 10% клеток —  $60,3 \pm 9,4\%$  ( $p < 0,05$ ).

Наиболее точно пролиферативную активность отражает индекс пролиферации, представляющий собой сумму содержания клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла. При индексе пролиферации более 25% 5-летняя общая выживаемость составила  $48,2 \pm 12,4\%$  и была статистически достоверно ниже, чем при индексе пролиферации 18–25% ( $79,8 \pm 8,1\%$ ) и менее 18% ( $93,0 \pm 3,9\%$ ). Сходная картина была получена при анализе 5-летней безрецидивной выживаемости. При индексе пролиферации менее 18% она составила  $88,0 \pm 4,6\%$ , 18–25% —  $77,4 \pm 10,0\%$ , более 25% —  $43,1 \pm 12,3\%$  ( $p < 0,05$  при сравнении группы больных с индексом пролиферации более 25% с остальными группами).

Таким образом, и общая, и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РТМ зависела от плоидности опухоли, иДНК, распределения клеток по фазам клеточного цикла, а также от индекса пролиферации. Неблагоприятными факторами прогноза, приводящими к статистически достоверному снижению 5-летней общей выживаемости, являлись анеуплоидия опухоли, иДНК  $> 1,5$ , содержание в опухоли менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла, более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла, а также индекс пролиферации более 25%. Эти же факторы, за исключением числа клеток в S-фазе клеточного цикла, приводили к статистически достоверному снижению 5-летней безрецидивной выживаемости. Повышение пролиферативной активности указывает на более агрессивное биологическое поведение опухоли и объясняет снижение выживаемости больных.

Нами проведен многофакторный анализ риска прогрессирования РТМ. Наиболее значимыми независимыми факторами прогноза являются иДНК, степень дифференцировки опухоли, индекс пролиферации, гистологический тип опухоли и глубина инвазии миометрия (рис. 1). Самый высокий коэффициент информативности отмечен у иДНК. Он равен 0,173. Коэффициенты информативности остальных факторов прогноза составляют 0,095 для степени дифференцировки, 0,089 для гистологического типа опухоли, 0,080 для индекса пролиферации и 0,068 для глубины инвазии.

Нами проведен также анализ риска прогрессирования РТМ с использованием только параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии. При этом выбраны лишь те параметры, которые являлись независимыми факторами прогноза. Как уже отмечалось выше, это иДНК и индекс пролиферации опухоли. Показано, что с вероятностью 79,4% можно ожидать прогрессирование РТМ у больных с иДНК опухоли более 1,5, а также у больных с анеуплоидными опухолями и индексом пролиферации более 25%. Наиболее высокий риск прогрессирования имеется у больных с иДНК опухоли более 1,5 и индексом пролиферации более 25%.

Возможность проведения ДНК-проточной цитофлуорометрии при РТМ на доклиническом этапе обследования,

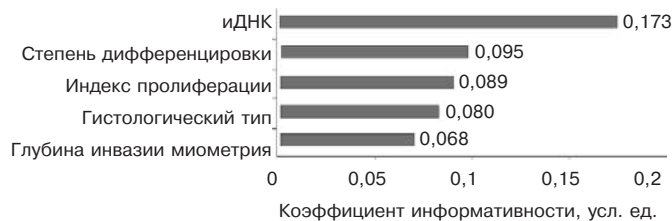


Рисунок 1. Информативность факторов прогноза при РТМ.

о которой пишут ряд авторов [16; 17], позволяет по-новому взглянуть на эти данные. Если у больной при исследовании аспирата из полости матки выявлена опухоль с высокими иДНК и индексом пролиферации, то у нее с вероятностью 79,4% в будущем разовьется прогрессирование. Оно может быть связано с субклиническими метастазами в лимфатические узлы, прогностически неблагоприятным гистологическим типом РТМ (который часто выявляется только при послеоперационном гистологическом исследовании), наличием диссеминации по брюшине или раковых эмболов в лимфатических щелях. В любом случае ДНК-проточная цитофлуорометрия позволяет предсказать неблагоприятный исход и индивидуально планировать лечение. Поскольку частота опухолей с иДНК  $> 1,5$ , а также анеуплоидных опухолей с индексом пролиферации более 25%, по данным нашего исследования, составляет 22,5% (23 из 102 больных), ДНК-проточная цитофлуорометрия позволяет выделить группу больных РТМ с достаточно высоким риском прогрессирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятными факторами прогноза, приводящими к статистически достоверному снижению 5-летней общей выживаемости при РТМ, являются анеуплоидия, иДНК  $> 1,5$ , содержание в опухоли менее 80% клеток в G0/G1-фазах клеточного цикла, более 6% клеток в S-фазе клеточного цикла и более 10% клеток в G2+M-фазах клеточного цикла, а также индекс пролиферации более 25%. Наиболее значимыми независимыми факторами прогноза при РТМ являются иДНК, степень дифференцировки опухоли, индекс пролиферации, гистологический тип опухоли и глубина инвазии миометрия (перечислены в порядке убывания коэффициента информативности). С вероятностью 79,4% можно ожидать прогрессирование РТМ у больных с иДНК опухоли более 1,5, а также у больных с анеуплоидными опухолями и индексом пролиферации более 25%. Частота таких прогностически неблагоприятных сочетаний при РТМ составляет 22,5%. Наиболее высокий риск прогрессирования имеется у больных с иДНК опухоли более 1,5 и индексом пролиферации более 25%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырев В. Н. Значение количественных методов исследования (морфометрии, проточной цитофлуорометрии, сканирующей морфометрии) в клинической онкоцитологии: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 426 с.
2. Бычкова Н. В., Мешкова И. Е., Пожарисский К. М. Сравнительное исследование плоидности и пролиферации эпителиальных злокачественных опухолей разной локализации (проточная цитометрия) // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №1. — С. 54—59.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразова-

ния в России и странах СНГ в 2002 г. — М.: МИА, 2004. — С. 279.

4. Мустя А. И. Изучение факторов прогноза при раке мочевого пузыря: Дис... канд. мед. наук. — М., 1995. — 143 с.

5. Паниченко И. В. Факторы прогноза у больных раком яичников: Дис... канд. мед. наук. - М., 1998. - 120 с.

6. Askin F. B., Perlman E. J. Neuroblastoma and peripheral neuroectodermal tumors // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 109, N 4 (suppl. 1). — P. 23—30.

7. Auer G. U., Falkner U. G., Zetterberg A. G. Image cytometric nuclear DNA analysis in clinical tumor material // *Manual of Quantitative Pathology in Cancer Diagnosis and Prognosis.* — Berlin: Heidelberg, Springer Verlag, 1991. — P. 213—232.

8. Bauer K. D., Bagwell C. B., Giaretti W. Consensus review of the clinical utility of DNA flow cytometry in colorectal cancer // *Cytometry.* — 1993. — Vol. 14, N 5. — P. 486—491.

9. Haghbin M., McCue P. A., Mansfield C. M. Correlation of flow cytometry to clinical factors, hormone receptors, and histopathological grade in stage I and II invasive breast carcinoma // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 19, N 1. — P. 54—58.

10. Herman C. J. Cytometric DNA analysis in the management of cancer. Clinical and laboratory considerations // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69, N 6 (suppl.). — P. 1553—1556.

11. Homesley H. D. Epithelial Uterine Tumors // Shingleton H., Fowler W., Jordan J. et al. (eds.). *Gynecologic Oncology: Current Diagnosis and Treatment.* — W. B. Saunders, 1996. — P. 146—156.

12. Jeanfaivre T., Chassevent A., Larra F. Contribution of flow cytometry in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancers // *Bull. Cancer Paris.* — 1994. — Vol. 81, N 7. — P. 605—609.

13. Jemal A., Timari R., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer J. Clin.* — 2004. — Vol. 54, N 1. — P. 8—29.

14. Lindahl B., Willen R. Flow cytometrical comparison of different nuclear preparation methods upon number of DNA populations and S phase fraction using fresh and formalin-treated normal endometrial tissue // *In Vivo.* — 1995. — Vol. 9, N 3. — P. 207—210.

15. Pfisterer J., Kommos F., Sauerbrei W. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in stage I endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 58, N 2. — P. 149—156.

16. Rapi S., Caldini A., Fanelli A. Hypothesis of clinical use of preoperative evaluation of DNA-index in endometrial carcinoma management // *Eur. J. Histochem.* — 1997. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 143—144.

17. Susini T., Rapi S., Massi D. Preoperative evaluation of tumor ploidy in endometrial carcinoma: An accurate tool to identify patients at risk for extrauterine disease and recurrence // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86, N 6. — P. 1005—1012.

18. Wheelless L. L., Badalament R. A., de Vere White R. W. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in bladder cancer. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference // *Cytometry.* — 1993. — Vol. 14, N 5. — P. 478—481.

Поступила 01.11.2005

*V. M. Nechushkina, V. V. Kuznetsov, V. N. Bogatyrev, N. I. Lazareva, K. Yu. Morkhov, T. I. Zakharova*

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FLOW CYTOMETRY PARAMETERS IN ENDOMETRIAL CANCER

*Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow*

This paper is devoted to prognostic significance of flow cytometry parameters in endometrial cancer. Five-year overall and disease-free survival depending on ploidy, DNA index, cells quantity in G0/G1-, S- and G2+M and proliferative index were studied. Results of multivariate analysis of endometrial cancer progression are presented. The most significant independent factors influencing prognosis for disease progression were iDNA, grade, proliferative index, histologic type, myometrial invasion (in descending order).

**Key words:** endometrial cancer, flow cytometry, prognosis.

Ю. Г. Паяниди, В. Ю. Сельчук, К. И. Жордания, Т. И. Захарова,  
О. А. Анурова, Н. А. Савелов, Е. А. Мороз

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ И ТОЛСТОЙ КИШКИ. МЕТАСТАЗЫ ИЛИ ПОЛИНЕОПЛАЗИИ?

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Проведен анализ 49 наблюдений синхронных и метакронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников (материал НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 1990—2004 гг.). Полученные данные подтвердили имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что поражение яичников в подобных случаях чаще всего является метастатическим, а первичная опухоль расположена в толстой кишке. Окончательно диагноз можно установить только при комплексном обследовании. Результаты иммуногистохимического исследования (экспрессия цитокератинов 7 и 20) являются объективным критерием дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей яичников.

**Ключевые слова:** муцинозные опухоли, рак яичников, рак толстой кишки, метастазы в яичниках, иммуногистохимическое исследование.

Диагностика первично-множественных злокачественных новообразований являлась предметом активных дискуссий в литературе на протяжении всей истории изучения этой патологии. Сказать, в каких случаях имеется первичная множественность, а в каких - метастазы, порой бывает очень сложно. Практически каждое наблюдение первично-множественного рака сопровождается повышенным вниманием к обоснованию диагноза и дифференциальной диагностике первичной опухоли и метастазов на клиническом, морфологическом, а в последние годы и молекулярном уровнях. Клинический диагноз первично-множественных злокачественных опухолей без гистологического подтверждения всегда является только предположительным [1; 2].

Вместе с тем результаты стандартного морфологического исследования не всегда позволяют дифференцировать первично-множественный процесс от метастатического поражения. Неправильная трактовка диагноза ведет к неадекватному лечению и ухудшает его результаты. В связи с этим сегодня в большинстве клиник проводят комплексную дифференциальную диагностику, включающую ряд клинических, лабораторных, инструментальных, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

Малоизученным и во многих отношениях спорным остается вопрос дифференциальной диагностики синхронных и метакронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников. В мировой литературе описаны единичные наблюдения муцинозной аденокарциномы яичников и толстой кишки, интерпретиро-

вавшиеся как первично-множественные опухоли [1; 2; 5]. В силу топографо-анатомических особенностей (расположение в малом тазу, обилие кровеносных и лимфатических сосудов, напрямую и посредством многочисленных анастомозов связывающих яичники с регионарными лимфатическими узлами, соседними и отдаленными органами) яичники чаще всего поражаются при злокачественных опухолях других органов. Однако с учетом одинакового морфологического строения для дифференциальной диагностики первично-множественного и метастатического поражения яичников только гистологических критериев часто бывает недостаточно.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синхронные и метакронные злокачественные муцинозные опухоли толстой (ободочной и прямой) кишки и яичников выявлены у 49 больных, находившихся на лечении в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1990 по 2004 г. У 37 (75,5%) из них морфологически установлен диагноз рака толстой (ободочной или прямой) кишки с метастазами в яичниках, у 12 (24,5%) — после планового гистологического исследования поставлен диагноз первично-множественного синхронного (метакронного) рака яичников и рака толстой кишки.

Для подтверждения диагноза во всех 12 наблюдениях первично-множественного муцинозного рака и в 10 наблюдениях метастатических муцинозных опухолей яичников мы применили иммуногистохимический метод. Этот метод позволяет выявлять экспрессию антигенов определенными компонентами тканей, клетками и клеточными структурами [3; 5; 7]. Дифференциальная диагностика основана на биологических особенностях опухолевого роста, к которым относится сохранение экспрессии ряда генов. Это проявляется сходством фенотипов опухолевых клеток и их нормальных анало-

гов: эпителиальные и мезенхимальные опухоли имеют характерные наборы иммуногистохимических признаков и ультраструктуру.

Объектом исследования был операционный материал. Фрагменты опухолей яичников предварительно фиксировали в забуференном 10% растворе формалина и заливали в парафин. Иммуногистохимическое исследование выполнено на серийных срезах толщиной 5 мкм и минимальной площадью 1 см. Срезы обрабатывали антителами к цитокератинам 7 и 20. Семейство цитокератинов объединяет большое число полипептидов, кодируемых разными генами. Их классификация и нумерация приведена в каталоге R. Moll и соавт. [4]. Цитокератины — основные маркеры эпителиальных клеток. Набор экспрессируемых цитокератинов отражает не только клеточный тип, но и степень дифференцировки. Способность экспрессировать определенный спектр цитокератинов, характерный для данной ткани, сохраняется и у исходящей из нее опухоли. Так, муцинозная аденокарцинома яичников экспрессирует цитокератины простого эпителия (в том числе цитокератин 7), а колоректальный рак — специфический набор цитокератинов, характерный для кишечного эпителия (в том числе цитокератин 20, но не цитокератин 7). Таким образом, цитокератиновый профиль, отражающий тип эпителия и степень дифференцировки, можно использовать для дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей яичников [5–7].

Для выявления иммунного окрашивания применялся стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод. Ядра во всех случаях докрашивали гематоксилином.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

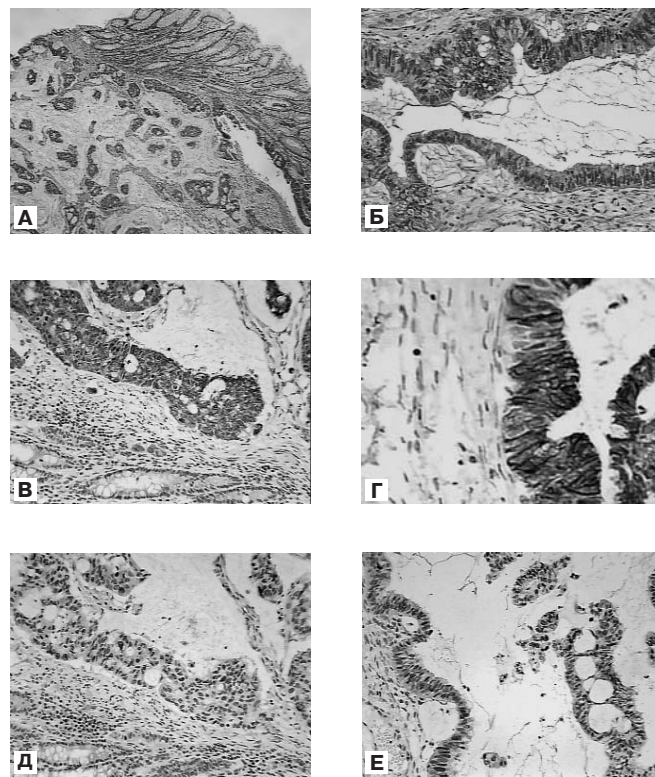
Диффузная цитоплазматическая экспрессия цитокератина 20 выявлена во всех 22 (100%) исследуемых опухолях яичников. Напротив, экспрессия цитокератина 7 практически отсутствовала (рис. 1).

Полученные результаты опровергают первоначальный диагноз первично-множественных опухолей у 12 больных и позволяют думать, что подобные случаи в клинической практике встречаются крайне редко, т. е. муцинозные опухоли яичников при наличии синхронных или метасинхронных муцинозных опухолей толстой кишки в подавляющем большинстве случаев являются метастатическими.

Нам представилось целесообразным сравнить клинические проявления метастатических муцинозных опухолей яичников (1-я группа — 37 (75,5%) больных) и первично-множественного муцинозного рака яичников и толстой кишки (2-я группа — 12 (24,5%) больных, диагноз поставлен после планового гистологического исследования).

В табл. 1 представлено распределение больных 1-й группы в зависимости от сроков появления метастазов в яичниках. Метастазы в яичниках обнаруживали как одновременно с первичным очагом, так и в разные сроки после установления диагноза рака ободочной или прямой кишки. В зависимости от этого можно выделить два варианта клинического течения заболевания.

В группу с метасинхронными метастатическими опухолями яичников вошли 22 (59,5%) пациентки. В анамнезе все они имели указания на злокачественное новообразо-



**Рисунок 1. Муцинозная аденокарцинома толстой кишки и яичников (микропрепараты).**

**А.** Муцинозная аденокарцинома толстой кишки (окраска гематоксилином и эозином, 40). **Б.** Метастаз муцинозной аденокарциномы толстой кишки в яичнике (окраска гематоксилином и эозином, 200). **В.** Выраженная экспрессия цитокератина 20 клетками опухоли толстой кишки (200). **Г.** Выраженная экспрессия цитокератина 20 клетками опухоли яичника (200). **Д.** Отсутствие экспрессии цитокератина 7 клетками опухоли толстой кишки (200). **Е.** Отсутствие экспрессии цитокератина 7 клетками опухоли яичника (200).

вание ободочной или прямой кишки. Всем женщинам проведено хирургическое лечение первичного очага. При этом операции в большинстве случаев носили радикальный характер. Минимальный срок развития метастазов в яичниках составил 5 мес, максимальный — 8 лет.

У 15 (40,5%) больных имелись синхронные метастатические опухоли яичников. Заболевание у этих пациенток отличалось тяжелым клиническим течением и менее благоприятным прогнозом. Это объяснялось невозможностью проведения надлежащего лечения из-за распространенности опухоли и тяжести общего состояния. Двенадцати (80%) из 15 больных выполнены хирургические вмешательства, которые в основном носили паллиативный характер. Девять (60%) пациенток прооперированы только по поводу метастазов в яичниках. На втором этапе лечения они получали полихимиотерапию.

В нашем исследовании в 1-й группе преобладали больные в возрасте до 50 лет (64,9%) с сохраненной менструальной функцией. Чаще всего первичная опухоль локализовалась в сигмовидной (48,7%) и прямой (13,5%) кишке, в единичных наблюдениях — в других отделах толстой кишки. Необходимо подчеркнуть, что у 16

**Таблица 1**  
Сроки появления метастазов в яичниках у больных раком толстой кишки

Сроки появления метастазов	Число больных	
	Абс.	%
Одновременно	15	40,5
После лечения первичного очага	22	59,5
< 6 мес	5	22,7
6—12 мес	9	40,9
12—36 мес	5	22,7
> 5 лет	3	13,7
Всего	22	100,0

(43,2%) больных отмечалось циркулярное поражение, у 14 (37,8%) опухоль занимала более половины окружности кишки, у 7 (19,0%) — менее половины окружности. При этом инвазия в кишечную стенку была ограничена мышечным слоем только у 5 (13,5%) больных. У 32 (86,5%) пациенток имело место прорастание серозного покрова органа. У 16 (43,2%) больных раком толстой кишки наряду с метастазами в яичниках имелось синхронное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, у 12 (32,4%) — большого сальника. В большинстве случаев (23 больные, 62,2%) метастазы рака толстой кишки в яичниках были двусторонними.

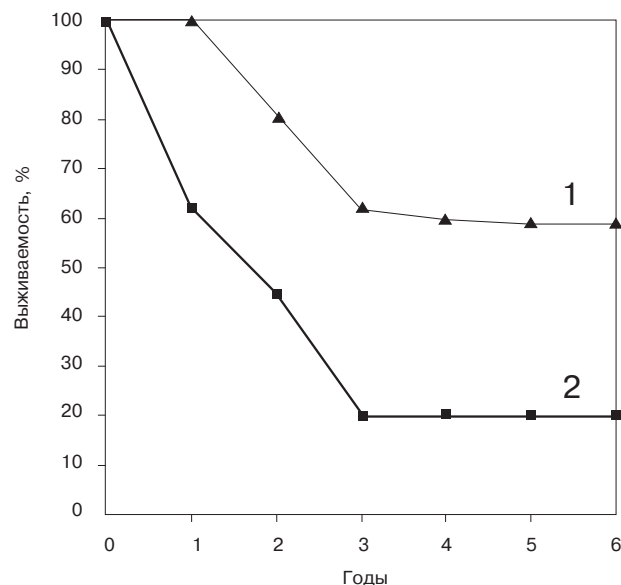
На рис. 2 представлена выживаемость больных этой группы в зависимости от сроков выявления метастазов в яичниках. Пятилетняя выживаемость больных с синхронными метастазами в яичниках составила 23,8% (медиана продолжительности жизни 22,5 мес), с метасхронными — 51,2% (медиана продолжительности жизни 44,5 мес).

Всем 12 (24,5%) больным 2-й группы после планового гистологического исследования поставлен диагноз первично-множественного рака яичников и рака толстой кишки. Средний возраст этих пациенток составил 47,7 года. При анализе менструальной функции выявлено, что 4 (33,3%) женщины находились в постменопаузе, у 8 (66,7%) менструальная функция была сохранена. Изучение репродуктивной функции показало, что только у 2 (16,7%) больных не было беременностей.

По локализации опухолей толстой кишки больные распределились следующим образом: опухоль сигмовидной кишки — у 5 (41,7%) пациенток, прямой кишки — у 2 (16,7%), опухоли других отделов толстой кишки — в единичных наблюдениях. При этом опухоль занимала более половины окружности кишки у 4 (33,3%) пациенток, менее половины окружности — у 8 (66,7%). Циркулярного поражения стенки кишки не было ни у одной больной.

При микроскопическом исследовании выявлено, что глубина инвазии в кишечную стенку во всех наблюдениях ограничилась только мышечной оболочкой. Метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не было.

Во всех исследованных случаях опухоли яичников клинически проявляли себя как самостоятельные заболевания, часто полностью затушевывая симптомы пора-



**Рисунок 2.** Выживаемость больных раком толстой кишки в зависимости от сроков развития метастазов в яичниках. 1 — метасхронные опухоли; 2 — синхронные опухоли.

жения желудочно-кишечного тракта. Так, 3 (25%) пациенткам диагноз рака толстой кишки поставлен только после гистологического исследования удаленной опухоли. Основными симптомами были боль внизу живота и увеличение живота в объеме. Две (16,7%) пациентки отмечали нарушения менструального цикла, одна (8,3%) — нарушение мочеиспускания. У 6 (50%) женщин отмечался канцероматоз брюшины, у 8 (66,7%) — асцит.

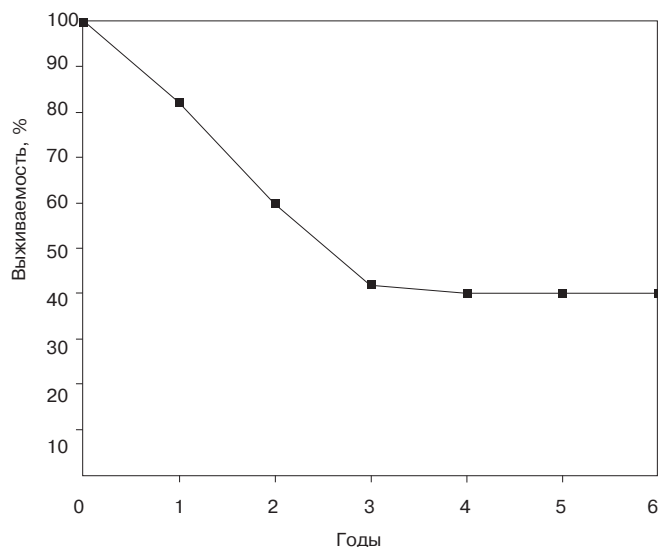
При определении уровня СА-125 в сыворотке у 9 (75,0%) больных отмечено его повышение до 44,1—1275,4 ед/мл.

В 7 (58,3%) наблюдениях опухоль яичников была двусторонней. У большинства больных наблюдались многокамерные кистозно-солидные образования. Изредка опухоли имели солидную структуру. Их диаметр, как правило, превышал 10 см.

Всем больным этой группы выполнены операции на толстой кишке и на гениталиях. В основном операции носили радикальный характер. Семи (58,3%) пациенткам помимо хирургического лечения проведена полихимиотерапия.

На рис. 3 представлена выживаемость больных этой группы. Пятилетняя выживаемость составила 41,0%. Следует отметить, что более 5 лет после лечения без признаков прогрессирования прожили 2 женщины (одна из них жива в течение 8 лет).

Особенности клинического течения заболевания в исследуемых группах больных (с полинеоплазиями и метастазами в яичниках) представлены в табл. 2. Несмотря на имеющиеся различия в клиническом течении заболевания, с учетом результатов иммуногистохимического исследования все муцинозные опухоли яичников во 2-й группе больных следует считать метастазами опухолей толстой (ободочной или прямой) кишки. Это еще раз подтверждает имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что поражение яичников в подобных случаях чаще всего является метастатическим, а первичная опухоль расположена в толстой кишке.



**Рисунок 3. Выживаемость больных со злокачественными муцинозными опухолями толстой кишки и яичников с момента выявления опухоли яичников.**

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что окончательный диагноз первичных (при полинеоплазиях) или метастатических муцинозных опухолей яичников можно установить только при комплексном обследовании больных, а также что экспрессия цитокератинов является объективным критерием дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей яичников.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Т. Н., Сельчук В. Ю., Баталина Л. Д. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований женских половых органов // Акуш. и гин. — 2001. — №4. — С. 45—46.
2. Lee R. R., Young R. H. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary. Gross and histologic findings in 50 cases // Am. Surg. Pathol. — 2003. — Vol. 27. — P. 281—292.
3. McCluggage W. G. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology // Histopathology. — 2002. — Vol. 46. — P. 309—326.
4. Moll R., Franke W. W., Schiller D. L. et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cul-

**Таблица 2**  
**Клиническое течение первично-множественного муцинозного рака яичников и толстой кишки и метастатических муцинозных опухолей яичников<sup>а</sup>**

Группы больных	1-я группа (метастазы в яичниках, n = 37)	2-я группа (полинеоплазии, n = 12)
Локализация опухоли по окружности кишечной стенки		
циркулярное поражение	16 (43,3)	—
более половины окружности	14 (37,8)	4 (33,3)
менее половины окружности	7 (18,9)	8 (66,7)
Синхронные метастазы в регионарных лимфатических узлах	16 (43,2)	—
Глубина инвазии в кишечную стенку		
в пределах мышечной оболочки	5 (13,5)	12 (100,0%)
прорастание серозного покрова	32 (86,5%)	—

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

- tured cells // Cell. — 1982. — Vol. 31. — P. 11—24.
5. Park S. J., Kim H. S., Hong E. K. et al. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary // Hum. Pathol. — 2002. — Vol. 33. — P. 1078—1085.
6. Seidman J. D., Horbayne-Szakaly I., Haiba M. et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial type // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2004. — Vol. 23. — P. 41—44.
7. Young R. H., Scully R. E. Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriented approach and review of the recent literature // Semin. Diagn. Pathol. — 1991. — Vol. 8. — P. 250—276.

Поступила 20.02.2006

*Yu. G. Payanidi, V. Yu. Selchuk, K. I. Zhordania, T. I. Zakharova, O. A. Anurova,  
N. A. Savelov, E. A. Moroz*

**MUCINOUS CARCINOMA OF THE OVARY AND COLON. METASTASIS OR  
POLYNEOPLASIA?**

*Institute of Clinical Oncology,  
N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow*

We analyzed 49 cases with synchronous or metachronous mucinous carcinomas of the colon and ovary (data on file, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 1990-2004). Our findings were in agreement with reports from the world literature about the ovarian lesions being most likely metastatic while the colon being the site of the primary. Only comprehensive examination may provide accurate diagnosis. Immunohistochemistry findings (cytokeratin 7 and 20 expression) are objective criteria to differentiate between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary.

**Key words:** mucinous carcinomas, ovarian carcinoma, colonic carcinoma, ovarian metastases, immunohistochemical assay.

---

О. В. Сомонова

## НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Установлено, что существует связь между венозной тромбоэмболической болезнью и злокачественными новообразованиями. Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие тромботических осложнений, основаны на взаимодействии опухоли, больного и системы гемостаза. Постоянная активация свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями под действием опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора клеток крови и эндотелия, а также повышенная функциональная активность тромбоцитов приводят к появлению тромбина и отложению фибрина внутри и вокруг опухолевой ткани. Фибрин, с одной стороны, является основополагающим фактором возникновения венозных тромбозов, с другой стороны, связан с опухолевым ростом и метастазированием. Различные методы лечения (хирургический, химиотерапия и гормонотерапия), предрасполагающие к тромбозам и тромбоэмболии легочной артерии, диктуют необходимость проведения современной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** система гемостаза, опухоль, хирургическое вмешательство, химиотерапия.

### Опухоль и система гемостаза

Взаимосвязь между тромбозами и онкологическими заболеваниями известна более 120 лет. В 1865 г. известный французский врач А. Trousseau в своей лекции «Phlegmasia alba dolens» впервые описал сочетание мигрирующего, плохо поддающегося лечению тромбофлебита поверхностных вен со злокачественной опухолью и высказал мысль о том, что при выявлении тромбофлебита следует подозревать злокачественное новообразование [18; 28; 39]. Тогда же А. Trousseau заметил, что при опухолях существует предрасположенность к гиперкоагуляции. Свое предположение А. Trousseau подтвердил печальным личным опытом. Обнаружив у себя тромбофлебит поверхностной вены левой руки, он предсказал и позднее диагностировал у себя рак желудка, от которого и умер несколько месяцев спустя [20; 22; 27].

В 1951 г. опубликованы результаты первого ретроспективного исследования R. Askerman и J. Estes, которые показали значение тромбоэмболических заболеваний в диагностике скрытых злокачественных опухолей: последние выявлены у 9% наблюдавшихся. С 1980-х гг. проведено много исследований, в которых доказана связь между тромбозами и злокачественными опухолями. Так, венозная тромбоэмболическая болезнь может оказаться первым клиническим проявлением нераспознанной опухоли. Показано, что среди больных с подозрением на тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии злокачественные опухоли чаще выявляют у тех, у кого диагноз тромбоэмболического заболе-

вания подтвержден [8; 10; 16; 30; 32]. При идиопатической венозной тромбоэмболической болезни (в отсутствие факторов риска) вероятность выявления злокачественной опухоли составляет 15—20% [7; 9; 21; 33]. Риск злокачественной опухоли зависит от распространенности тромбоза глубоких вен. Недавние исследования показали, что у больных со злокачественными опухолями и с тромбозом глубоких вен поражение другой ноги встречается чаще, чем у больных с другими заболеваниями [31; 35].

С другой стороны, у больных с установленным диагнозом злокачественного новообразования венозные тромбоэмболические осложнения возможны при любой стадии. Онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 6 раз [27; 29]. От 15 до 35% онкологических больных имеют клинически выраженные тромбоэмболические осложнения. Посмертные исследования показали еще большую распространенность тромбоэмболической болезни. Среди больных, умерших от злокачественных опухолей, частота тромбозов достигает 50%. В настоящее время установлено, что тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных [8; 18; 33; 38].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии представляют собой наиболее частые тромбоэмболические осложнения у онкологических больных. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадда—Киари, тромбоз портальной вены, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз, артериальный тромбоз пальцев

ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит. Опубликовано несколько наблюдений тромбоза внутренней яремной вены [1; 22; 28; 29].

Патогенетические механизмы, обуславливающие тромботические осложнения у больных со злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий опухоли, больного и системы гемостаза.

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как показано Р. Вирховым в 1846—1856 гг., являются повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление кровотока. Гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый элемент классической триады Вирхова при злокачественных новообразованиях [13; 19; 20; 22; 27].

#### Пути активации свертывания крови у онкологических больных.

Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянты, которые активируют свертывание. Наиболее изучены две прокоагулянтные системы, связанные с опухолевыми клетками: тканевой фактор и раковый прокоагулянт (рис. 1).

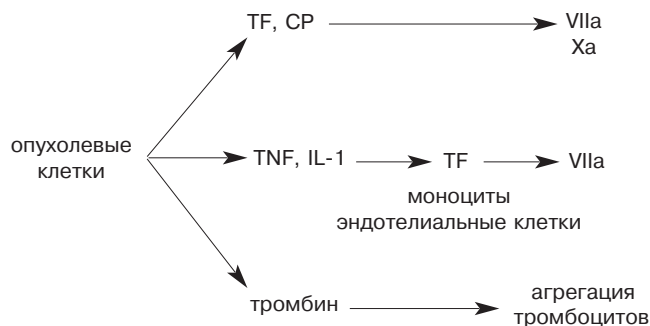
Тканевой фактор — трансмембранный гликопротеин, представляющий собой одноцепочечную молекулу, которая состоит из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Связывание тканевого фактора с фактором VII приводит к образованию комплекса, активирующего факторы X и тромбин, в свою очередь запускающие внутрисосудистое свертывание крови. Тканевой фактор выделен из большинства опухолей [11; 27].

Раковый прокоагулянт представляет собой кальций-зависимую цистеиновую протеиназу, состоящую из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активирует фактор X, минуя фактор VII. Раковый прокоагулянт экспрессируют опухолевые клетки и эмбриональные ткани [22; 29].

Кроме того, опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор находится на поверхности мембран опухолевых клеток и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). Опухолевые клетки синтезируют прокоагулянт, сходный по свойствам с фактором XIII (усиливает прочность сформировавшегося фибрина) [29].

Нормальные ткани также выделяют прокоагулянты в ответ на опухоль. Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухолей и интерлейкин-1, секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию тканевого фактора моноцитов. Исследования последних лет показали, что прокоагулянтная активность тканевого фактора моноцитов и тканевых макрофагов играет решающую роль в активации свертывания у больных со злокачественными новообразованиями [22; 27].

Провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина в эндотелиальных клетках, а также повышают экспрессию тканевого фактора и ингибиторов фибринолиза — ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в эндотелии. Нарушение регулирующей функции эндоте-



**Рисунок 1. Пути активации свертывания крови у онкологических больных.**

CP — раковый прокоагулянт; IL-1 — интерлейкин-1; TF — тканевой фактор; TNF — фактор некроза опухолей.

лия снижает синтез антитромбина III и протеина С печенью. Это ведет к усилению прокоагулянтной и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки, что имеет существенное значение в формировании сосудистых тромбов [29; 33].

Опухолевые клетки и циркулирующие частицы мембран опухолевых клеток воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это происходит за счет образования тромбина, которое запускают мембраны опухолевых клеток, усиления метаболизма арахидоновой кислоты, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышения уровня фактора Виллебранда [13; 22].

Таким образом, активация системы гемостаза в результате воздействия опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора моноцитов, тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток, а также повышения функциональной активности тромбоцитов приводит к появлению тромбина и отложению фибрина внутри и вокруг опухолевой ткани. Фибрин, с одной стороны, является основой развития венозных тромбозов, с другой стороны, связан с опухолевым ростом и метастазированием [8; 14].

Современные исследования показали, что локальное отложение фибрина образует матрицу для роста опухоли и ангиогенеза. Опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности все белки, необходимые для регуляции фибринолиза. Среди них обнаружены тканевые и урокиназные активаторы плазминогена (t-PA, u-PA), а также ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2). Постоянная фибринолитическая активность, т. е. образование плазмина, способствует инвазии опухоли.

Комплекс «тканевой фактор - фактор VIIa» стимулирует перестройку цитоскелета, которая регулируется в основном тканевым фактором. Реорганизация цитоскелета облегчает перемещение и адгезию опухолевых клеток. Тканевой фактор также стимулирует образование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и нарушает регуляцию тромбоспондина, что играет ключевую роль в опухолевом ангиогенезе [5; 13; 22; 36; 37].

#### Хирургическое лечение и система гемостаза

Риск тромбозов значительно возрастает при хирургическом лечении. Более 25% случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосред-

ственно связаны с хирургическими вмешательствами. При ортопедических операциях частота тромбоэмболических осложнений достигает 50%, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30% [2; 25]. Хирургическое лечение, которое получают большинство больных солидными опухолями, является дополнительным фактором риска тромбоэмболических осложнений, поскольку система свертывания крови, активированная в присутствии злокачественной опухоли, оказывается еще более активированной во время и после операции [8; 15; 18]. Исследования, проведенные нами в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, показали, что уже в начале операции отмечается активация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции [3; 4; 6]. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания и тромбообразования, агрегационная способность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови [3; 4]. Указанные изменения способствуют тромбообразованию как в глубоких венах нижних конечностей, так и в микроциркуляторном русле жизненно важных органов.

Анализ недавних исследований, опубликованный в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей, показал, что у 40—80% больных со злокачественными новообразованиями, подвергающихся хирургическому лечению, развивается тромбоз вен голени и у 10—20% больных — тромбоз проксимальных вен нижних конечностей. Среди больных, не получавших антитромботической профилактики перед операцией, 1—5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [23]. Таким образом, повышенный риск послеоперационного тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных, подвергающихся обширным операциям, общепризнан.

У больных злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбоэмболических осложнений во время пребывания в лечебном учреждении. До 14% больных злокачественными новообразованиями, поступивших в стационар, умирают от тромбоэмболии легочной артерии, подтвержденной при вскрытии. Среди больных с другими заболеваниями смертность от тромбоэмболии легочной артерии составляет 8% [8; 23]. Это объясняется частыми иммобилизацией и постельным режимом, обусловленными основным заболеванием или его осложнениями (инфекции, болевой синдром и т. д.). Обездвиживание, даже в течение 1 нед, приводит к замедлению кровотока в венах нижних конечностей [27]. Оно связано с венозным стазом в отдельных частях тела, особенно в икроножных мышцах, а также со сдавлением сосудов извне опухолью. Венозный стаз предрасполагает к развитию венозного тромбоза, препятствует разведению и вымыванию кровотоком активированных факторов свертывания. Кроме того, повреждение эндотелиальных клеток при стазе вследствие гипоксии может активировать прокоагулянтную систему [8; 33]. В настоящее время показано, что у больных со злокачественными новообразованиями, находящихся на постельном режи-

ме и не получающих лечения, риск смерти от тромбоэмболии легочной артерии повышен в 2 раза [23].

Риск тромбоза повышается при повреждении сосудистой стенки не только во время операции, но и при установке сосудистых катетеров. Опухолевые клетки повреждают эндотелий, непосредственно внедряясь в сосуды. Кроме того, опухоли вырабатывают вещества, повышающие проницаемость сосудов. В результате в опухоли вокруг сосудов накапливаются фибриноген и другие факторы свертывания [8; 33].

#### Химиотерапия и система гемостаза

Появляется все больше данных, свидетельствующих о повышенном риске венозной тромбоэмболической болезни у больных, которым проводят химиотерапию. Наиболее точная информация собрана о больных раком молочной железы, получающих адьювантную или паллиативную химиотерапию.

В исследовании M. Levine тромбоэмболические осложнения отмечены у 6,8% больных раком молочной железы II стадии, получавших полихимиотерапию. Интересно, что тромбозы возникали почти исключительно у больных, получавших активное лечение. Не отмечено ни одного случая тромбоза после завершения 12-недельного курса полихимиотерапии, и наблюдалось только 5 случаев тромбоза в течение 36 нед после завершения 24-недельного курса лечения. Различия были статистически достоверными и свидетельствовали о четкой взаимосвязи между проведением химиотерапии и развитием тромбоза. Являются ли тромбогенными отдельные препараты, используемые в комбинациях, или тромбоз обусловлен их сочетанным действием, неизвестно.

Сочетание химиотерапии и гормонотерапии повышает риск тромбоэмболических осложнений еще больше. Добавление тамоксифена к стандартной химиотерапии увеличивает частоту тромбоза с 0,8 до 2,3% у женщин в пременопаузе и с 2,3 до 8 у женщин в постменопаузе. Эти результаты подтверждены недавним исследованием, в котором участвовали 703 женщины в постменопаузе. Тромбоэмболические осложнения отмечены у 1,4% женщин, получавших только тамоксифен, и у 9,6% женщин, получавших тамоксифен в сочетании с химиотерапией. При этом большинство тромботических осложнений возникло при проведении химиотерапии. После прекращения химиотерапии их частота резко снижалась. В 3 наблюдениях тромбоэмболические осложнения оказались смертельными [24; 34].

Проведено исследование, оценивающее тромбогенный эффект только тамоксифена. В это исследование включены здоровые женщины с высокими риском рака молочной железы. Случайным образом они были разделены на 2 группы: в течение 5 лет в одной группе назначали тамоксифен, в другой — плацебо. Отмечено повышение риска тромбоза глубоких вен (0,13 по сравнению с 0,084% ежегодно) и тромбоэмболии легочной артерии (0,069 по сравнению с 0,023%) у получавших тамоксифен по сравнению с получавшими плацебо. По данным этого исследования, самая высокая частота тромбоза и повышение риска инсульта, связанные с приемом тамоксифена, наблюдались у женщин старше 50 лет [27]. По данным M. Cushman и соавт., в этой группе больных на фоне приема тамоксифена снижаются антитромбинная активность плазмы и уровень протеина S [17].

У больных раком молочной железы IV стадии частота тромбозов при проведении полихимиотерапии еще выше. Сообщалось, что она достигает 17%. Однако и в этом случае большинство тромботических осложнений возникает на фоне активного лечения [24; 34].

Высокий риск тромбозомболических осложнений отмечен у больных, получающих химиотерапию, и при некоторых других злокачественных опухолях: органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, женских половых органов. Однако убедительных доказательств связи тромбозомболических осложнений с продолжительностью или типом химиотерапии нет. Показано, что венозная тромбозомболическая болезнь развилась у 17% больных раком яичников, получавших послеоперационную химиотерапию, и у 16% больных раком толстой кишки, которым назначали фторурацил с фолиноматом кальция (Лейковорином) [24; 27].

Патогенез тромбоза, индуцированного химиотерапией, не ясен, вероятнее всего, он включает несколько механизмов. К ним относятся:

- высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатическим препаратами;

- повреждение эндотелия сосудов при химиотерапии: при этом снижается уровень простаглицина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, может также количественно или качественно нарушаться синтез фактора Виллебранда, что также повышает тромботический потенциал эндотелия;

- снижение содержания естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) вследствие гепатотоксичности;

- снижение фибринолитической активности;

- прямая активация тромбоцитов [8; 26; 27].

Известно, что применение аспарагиназы, митомицина, цисплатина и проведение интенсивной химиотерапии перед трансплантацией костного мозга сопровождаются высоким риском тромбозомболических осложнений [8; 23]. Аспарагиназа истощает запасы аспарагина в плазме. Это приводит к торможению синтеза не только белка в лейкозных клетках, но и многих белков плазмы, в том числе протромбина, факторов V, VII, VIII, IX, X и XI, фибриногена, антитромбина III, протеинов С и S, плазминогена. Наблюдается удлинение протромбинового, активированного частичного тромбопластинового и тромбинового времени, снижение концентрации фибриногена. Эти нарушения развиваются через 1—2 нед после прекращения лечения аспарагиназой. У детей, которые получали аспарагиназу в качестве индукционной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе, тромботические осложнения развиваются в 1,2% наблюдений [25].

При лечении высокими дозами цитарабина отмечается повышение уровня антигена фибринопептида А и активности ингибитора активатора плазминогена [11].

Химиотерапия может осложняться ишемией и тромбозами коронарных и церебральных сосудов, а также мелких сосудов конечностей. Комбинации блеомицина, цисплатина, винбластина повышают риск инфаркта миокарда. Кроме того, ишемия и инфаркт миокарда наблюдаются у 10% больных, получающих длительные инфузии 5-фторурацила [11; 25].

Применение цисплатина и блеомицина при опухолях яичка может сопровождаться феноменом Рейно. Вазоспазм обычно возникает в течение 10 мес после начала лечения и может продолжаться неопределенно долго.

Тромботические микроангиопатии описаны при применении блеомицина, цисплатина, митомицина и циклоспорина. Они обычно развиваются в течение месяца после начала химиотерапии. Повреждение сосудистой стенки связано с высвобождением мультимеров фактора Виллебранда из поврежденного или активированного эндотелия, который вызывает внутрисосудистое склеивание тромбоцитов [27; 29].

Препараты для таргетной терапии, воздействующие на определенные соединения опухолевых клеток, в частности на сосудистый эндотелиальный фактор роста или рецептор эпидермального фактора роста, также повышают риск тромботических осложнений. Показано, что применение комбинации цисплатина, гемцитабина и SU5416 при солидных опухолях вызывает тромботические осложнения в 42% случаев [27].

Таким образом, постоянная активация свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями в результате воздействия опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора клеток крови и эндотелия и повышенной активности тромбоцитов, участие системы гемостаза в опухолевом росте и метастазировании, применение различных методов лечения, повышающих риск тромбозов и тромбозомболии легочной артерии, диктуют необходимость проведения современной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуга В. П., Балуга М. В., Тлепушук И. К. и др. Рак и тромбоз. — М., 2001. — 153 с.
2. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Венозный тромбозомболизм и тромбозомболия легочной артерии — М.: МИА, 2005. — 208 с.
3. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1997. — 23 с.
4. Маджуга А. В., Сомонова О. В., Елизарова А. Л. и др. ДВС-синдром в онкологии // *Materia Medica*. — 1997. — №1. — С. 45—52.
5. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Спорт и культура. — 1999. — 464 с.
6. Сомонова О. В. Изменения системы гемостаза во время операции и в раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1986. — 22 с.
7. Achcar A., Laaban G. P., Horellou M. H. et al. Prospective screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Suppl. — P. 1564.
8. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 117—120.
9. Ahmed Z., Mohaddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer // *Angiology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 261—265.
10. Bastounis E. A., Karayiannakis A. J., Marki G. et al. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study // *J. Int. Med.* — 1996. — Vol. 239. — P. 153—156.
11. Bauer K. A., Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1999. — P. 223—235.
12. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy. — 2th ed. — New York, 2002. — P. 352.

13. Bromberg M. E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects // *Cancer*. — 1999. — Vol. 3. — P. 132—138.
14. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 187—196.
15. Clagett G. P., Anderson F. A., Heit J. et al. Prevention of venous thromboembolism // *Chest*. — 1995. — Vol. 108. — P. 312—334.
16. Comuz G., Pearson S. D., Creager M. et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 785—793.
17. Cushman M., Costantino J. P., Bovill E. G. et al. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the breast cancer prevention trial // *Br. J. Haematol.* — 2003. — Vol. 120, N 1. — P. 109—116.
18. Donati M. B. Cancer and thrombosis // *Haemostasis*. — 1994. — Vol. 24. — P. 128—131.
19. Falanga A., Tickles F. R. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient // *Semin. Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 25. — P. 173—182.
20. Green K. B., Silverstein R. L. Hypercoagulability in cancer // *Hemat. Oncol. Clin. North. Am.* — 1996. — Vol. 10. — P. 499—530.
21. Hettiarachi R. J., Lok J., Prins M. H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 180—185.
22. Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11 (suppl. 3). — P. 273—276.
23. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins // *Haemostasis*. — 1997. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. 32—37.
24. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients // *Semin. Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 25, N 2. — P. 239—243.
25. Lee A. J. Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2001. — P. 309—315.
26. Levine M. N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 133—136.
27. Levine M. N., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis and cancer. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005. — P. 748—747.
28. Levine M. N., Rickles F., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer patients // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — P. 57—60.
29. Loreto M. F., Martinis D. E., Corsi M. P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management // *Pathol. Oncol. Res.* — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 302—312.
30. Naschitz J. E., Yeshurun D., Eldar S. et al. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77. — P. 1759—1767.
31. Prandoni P., Lensing A., Piccioli A. et al. Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 786.
32. Prandoni P., Lensing A., Buller H. R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 1128—1133.
33. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview // *Hematologica*. — 1999. — Vol. 84. — P. 437—445.
34. Pritchard K. I., Paterson A. H., Paul N. A. et al. Increased thrombotic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 2731—2737.
35. Rance A., Emmerich J., Guedj C. et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 1448—1449.
36. Rao L. V. M., Nordfang O., Hoang A. et al. Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor VIIa/tissue factor activity // *Blood*. — 1995. — Vol. 85. — P. 121—129.
37. Roberts H. R., Monroe D. M., Oliver J. A. et al. Newer concepts of blood coagulation // *Haemophilia*. — 1998. — Vol. 4. — P. 331—334.
38. Smorenburg S. M., Hutten B. A., Prins M. N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? // *Haemostasis*. — 1999. — Vol. 29 (suppl). — P. 91—97.
39. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. — London: New Sydenham Society, 1872. — P. 281—295.

Поступила 05.04.2006

*O. V. Somonova*  
**HEMOSTASIS DISORDERS IN CANCER PATIENTS:  
THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)**

*Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

Venous thromboembolism is found to be clinically related with cancer. Pathogenetic mechanisms responsible for thrombotic complications involve interactions between the tumor, the patient and the hemostasis. Continuous activation of coagulation in cancer patients by procoagulation agents, inflammatory cytokines, blood cell and endothelium tissue factor, as well as increased platelet activity lead to thrombin generation and fibrin deposition inside and around tumor tissue. Fibrin, on the one hand, is the major factor of venous thrombosis and, on the other hand, it is associated with tumor growth and metastasis. Treatments (surgery, chemotherapy, hormonotherapy) promoting thrombosis and pulmonary thromboembolism make necessary up-to-date prevention of hemostasis disorders and associated thrombotic complications.

**Key words:** hemostasis system, tumor, surgical intervention, chemotherapy.

Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев, С. Д. Фокеев, Е. С. Фокеева  
**НОВЫЙ ИНВАГИНАЦИОННЫЙ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫЙ  
 АНАСТОМОЗ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА**

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул

Низкая чувствительность опухоли к химиотерапии, паллиативный и кратковременный эффект лучевой терапии делают хирургический метод основным методом лечения больных раком пищевода. Частота несостоятельности пищеводно-желудочного соустья составляет 4—16,7% и приводит к летальному исходу в 50—70% случаев. Применение инвагинационного пищеводно-желудочного анастомоза снижает риск несостоятельности до 2,4%, исключает летальность в раннем послеоперационном периоде и рубцовые стриктуры анастомоза в позднем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** инвагинационный анастомоз, несостоятельность анастомоза, рак пищевода.

Низкая чувствительность рака пищевода к химиотерапии, паллиативный и кратковременный эффект лучевой терапии делают хирургический метод основным методом лечения больных раком пищевода [1; 6].

Проблема формирования надежного пищеводного соустья остается актуальной на протяжении нескольких десятилетий. Длительное время она оставяла в тени вопросы онкологической адекватности хирургического доступа, уровня резекции пищевода и, особенно, объема вмешательства на лимфоколлекторах [2; 3]. В результате отработки технических приемов одномоментной резекции и пластики пищевода, а также создания безопасных и функционально состоятельных пищеводных анастомозов удалось сократить послеоперационную летальность больных раком пищевода до 8—9% [1].

Несостоятельность швов пищеводно-желудочного соустья по сей день остается самым тяжелым и довольно частым осложнением хирургического лечения рака пищевода. Оно развивается в 4—16,7% случаев пластической операции на пищеводе с различными вариантами эзофагопластики и приводит к летальному исходу в 50—70% случаев [3; 6; 7]. Предлагалось множество методов выполнения пищеводно-желудочных анастомозов, направленных на создание оптимальных условий для заживления и предупреждение несостоятельности швов [4; 5; 8; 12]. Привлекает внимание инвагинационный анастомоз, предложенный К. Н. Цацаниди. Недостатком методики является то, что инвагинацию производят с помощью нитей-держалок, которые проводят через дистальный конец культи желудка. Нити нарушают герметичность культи желудка, что требует наложения дополнительных швов на его стенку. При формировании этого анастомоза возможны вывороты слизистой оболочки инвагината пищевода в просвет желудка за счет неравномерного погружения внутреннего и среднего

цилиндров. При этом страдает клапанный механизм замыкания и создаются условия для развития рефлюкс-эзофагита [10].

Нами разработан новый инвагинационный пищеводно-желудочный анастомоз, отличающийся простотой наложения, надежностью, наличием антирефлюксного механизма. Предложенная методика состоит в следующем. Для анастомоза мобилизуют желудок, из него формируют изоперистальтический стебель. Его проксимальная часть по большой кривизне на протяжении 2,5—3,0 см от края не имеет сальника. Ее ширина составляет 4 см. Кровоснабжение стебля желудка осуществляется за счет правых желудочно-сальниковых сосудов (a. et v. gastropiploica dextra), проходящих в сохраненной части большого сальника, правых желудочных сосудов (a. et v. gastrica dextra) и интрамурального кровообращения.

Стебель желудка проводят через пищеводное отверстие диафрагмы и укладывают в ложе пищевода. На расстоянии 2,5—3,0 см от краев культи пищевода и стебля желудка накладывают 4 серозно-мышечных шва, которые образуют задний ряд наружного шва анастомоза. Затем на боковые поверхности пищевода и стебля желудка по направлению к их краям на протяжении 2,5 см накладывают по 2 серозно-мышечных шва с каждой стороны. Формируют «ребра» анастомоза. Благодаря этому исключают неравномерное погружение внутреннего и среднего цилиндров и укрепляют анастомоз, разгружая внутренний и наружный швы. Затем с пищевода снимают зажим Сатинского и отсекают 0,5 см проксимальной части стебля желудка, т. е. ряд металлических скрепок. Капроном №3 накладывают редкие узловые швы через все слои задней и передней стенок анастомоза. Второй ряд швов на передней стенке анастомоза инвагинирует культи пищевода в желудок. Начинают с левого края анастомоза, делая вколы иглы на расстоянии 2,0—2,5 см от внутреннего шва с захватом серозно-мышечного слоя. Таких швов накладывают 4—5. В результате пищевод погружается в желудок на глубину 2—2,5 см без натяжения наружных швов. Пройодимость создан-

ного анастомоза проверяют с помощью назогастрального зонда. Его оставляют в желудочном стебле для отведения содержимого. Декомпрессия предупреждает повышение внутрижелудочного давления и улучшает тем самым интрамуральное кровообращение культи желудка и заживление анастомоза.

Предложенная методика предполагает создание инвагинационного анастомоза глубиной 2—2,5 см. Формирование «ребер» анастомоза (сшивание боковых стенок пищевода и стебля желудка) исключает неравномерное погружение внутреннего и среднего цилиндров и укрепляет анастомоз. Наложение редких швов предупреждает нарушение кровоснабжения в зоне анастомоза. Формирование инвагинационного анастомоза позволяет создать широкую циркулярную зону контакта адвентиции пищевода и серозной оболочки желудка, которая обеспечивает надежность и герметичность анастомоза, создает условия для заживления и предупреждает инфекцию.

Инвагинационный анастомоз не только предупреждает несостоятельность швов за счет широкой зоны соприкосновения стенок пищевода и желудка (конструкция непроникающей чернильницы), но и обладает антирефлюксными свойствами, что играет большую роль в профилактике рефлюкс-эзофагита и выгодно отличает его в функциональном отношении от других анастомозов. Инвагинационная манжетка плотно охватывает дистальный отдел пищевода, препятствуя забрасыванию в него желудочного содержимого. Клапанный механизм инвагинационного анастомоза усиливает образующийся после операции газовый пузырь.

Для иллюстрации описанной методики приводим следующее клиническое наблюдение.

*Больной П., 68 лет, поступил с жалобами на затрудненное глотание, похудание примерно на 10 кг. Пищевод проходит только для жидкой пищи. Твердую и грубую пищу больной не может проглотить в течение последних 3 мес.*

*При фиброэзофагоскопии пищевод свободно проходит на расстоянии 30 см от резцов, далее его просвет циркулярно до 5 мм сужен опухолью. Диагностирован рак средней трети пищевода, при гистологическом исследовании — плоскоклеточный ороговевающий рак. При рентгенологическом исследовании пищевод свободно проходит до границы средней и нижней третей, где имеются циркулярное сужение и ригидность стенок на протяжении 5 см, отмечается также постстенотическое расширение. При УЗИ брюшной полости установлено, что печень не изменена, забрюшинные лимфоузлы не визуализируются.*

*22.03.2000 выполнена переднебоковая торакотомия в IV межреберье справа.*

*При ревизии опухоль расположена на границе средней и нижней третей пищевода, не прорастает медиастинальную плевру, подвижна, протяженностью примерно 5 см, циркулярно охватывает пищевод. Вскрыта медиастинальная плевра над непарной веной (v. azygos), последняя пересечена и перевязана. Медиастинальная плевра вскрыта до диафрагмы. Пищевод мобилизован на 6—7 см выше опухоли, на его проксимальный отдел наложен зажим Сатинского, на дистальный — зажим Микулича, пищевод пересечен между зажимами. Проведена мобилизация пищевода над диафрагмой, дистальный*

*конец пищевода прошит аппаратом "УО-40", на проксимальный наложен зажим Микулича. Пищевод пересечен. Затем начата мобилизация пищевода вместе с медиастинальной плеврой и параэзофагеальной клетчаткой острым путем снизу вверх. Сначала проведена мобилизация отдела пищевода, расположенного дистальнее опухоли, затем на всем протяжении выделена опухоль. После этого проведены мобилизация проксимального отдела пищевода, удаление пищевода и лимфодиссекция 2S. В ложе пищевода уложена салфетка, смоченная 96 % спиртом. В плевральную полость уложена большая салфетка. Края торакальной раны сведены.*

*Выполнена верхнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева. Проведена мобилизация желудка по большой кривизне, от двенадцатиперстной кишки до нижнего полюса селезенки. Большой сальник отсечен с сохранением аркады правых желудочно-сальниковых сосудов (a. et v. gastroepiploica dextra). Пересечены и перевязаны короткие желудочные сосуды (aa. et vv. gastricae breves). На расстоянии 5 см от привратника по малой кривизне стенка желудка мобилизована от малого сальника, пересечены и перевязаны правые желудочные сосуды (a. et v. gastrica dextra), выполнена лимфодиссекция D2, пересечены и перевязаны левые желудочные сосуды (a. et v. gastrica sinistra). Желудок выведен в рану. С помощью аппарата «УО-60» сформирован изоперистальтический стебель из желудка (рис. 1). Наложены серо-серозные швы. Желудочный стебель проведен в пищеводное отверстие диафрагмы. Брюшная полость гренирована двумя гренажами, установленными в подпеченочное и левое поддиафрагмальное пространства. Рана ушита послойно. Края торакальной раны разведены, удалены салфетки. Изоперистальтический желудочный стебель проведен в ложе удаленного пищевода. Сформирован инвагинационный эзофагогастроанастомоз по предложенному способу (рис. 2). Через анастомоз проведен назогастральный зонд для эвакуации желудочного содержимого и зондового питания (рис. 3). Плевральная полость гренирована. Рана ушита послойно.*

*Больной выписан из стационара на 14-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. При обследовании через 6 мес жалоб на дисфагию, жжение за груди-*

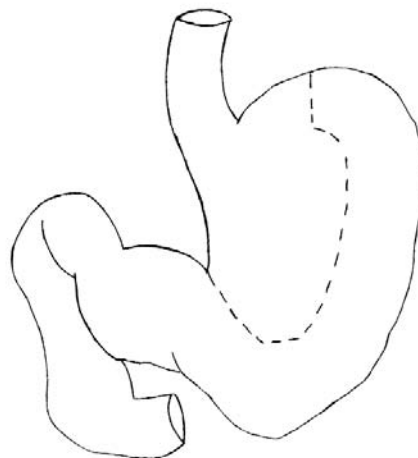


Рисунок 1. Изоперистальтический желудочный стебель (схема).

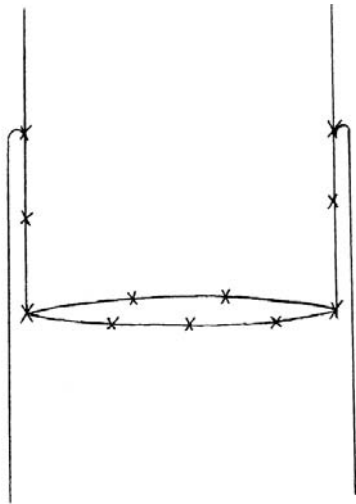


Рисунок 2. Инвагинационный эзофагогастроанастомоз (схема).

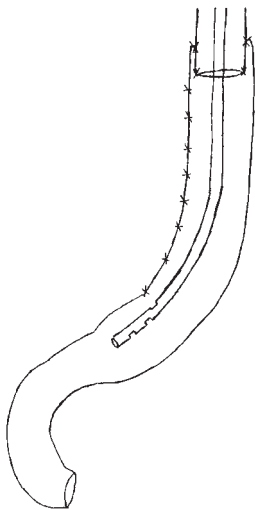


Рисунок 3. Дистальное пищеводно-желудочного анастомоза проведен назогастральный зонд.

ной, боль нет. При фиброэзофагогастроскопии обнаружено, что слизистая пищевода на всем протяжении розовая, признаков эзофагита нет, эзофагогастроанастомоз эластичный, хорошо проходим. При рентгенологическом исследовании взвесь бария свободно проходит через анастомоз и порционно поступает в двенадцатиперстную кишку. Фиброэзофагогастроскопия и рентгенологическое исследование, проведенные через 12 и 24 мес после операции, не выявили признаков демпинг-синдрома и рефлюкс-эзофагита.

Для решения вопроса об эффективности предложенной методики наложения эзофагогастроанастомоза нами сопоставлены результаты лечения 2 групп больных. Основную группу составили 42 пациента, которым был выполнен инвагинационный анастомоз, контрольную — 46 больных, прооперированных по обычной методике. Обе группы были сопоставимы по возрасту, однако в основной группе было больше больных старше 60 лет

(различия статистически недостоверны) (табл. 1). У всех больных диагностирован плоскоклеточный рак. Статистически достоверных различий по частоте опухолей разной степени дифференцировки между основной и контрольной группами не было (табл. 2). У больных основной группы чаще диагностировали опухоли Т3—4 (табл. 3), а также III стадию заболевания (табл. 4). В контрольной группе у 50% больных были диагностированы I и IIА стадии. В основной группе больных раком пищевода I стадии не было.

Анализ частоты осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде показал, что в основной группе на 21,5% была ниже частота несостоятельности анастомоза ( $p < 0,01$ ), а летальных исходов вообще не было (табл. 5). В контрольной группе несостоятельность анастомоза привела к летальному исходу во всех случаях, в основной группе у 1 больного диагностирована фистула анастомоза, которая была излечена консервативно. В срок до 6 мес после операции у 22,9% больных контрольной группы развилась рубцовая стриктура анастомоза. Дисфагия I степени отмечена у 8,6%, II степени — у 11,4%, III степени — у 2,9% больных. При дисфагии II степени с успехом проводилось бужирование ана-

Таблица 1  
Распределение больных раком пищевода по возрасту

Возраст, годы	Группы больных				P
	контрольная (n=46)		основная (n=42)		
	абс.	%	абс.	%	
30—39	3	6,5	0	0	—
40—49	12	26,1	2	4,8	>0,5
50—59	24	52,2	19	45,2	>0,5
60—69	7	15,2	19	45,2	>0,5
70 и старше	0	0	2	4,8	—

Таблица 2  
Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки	Группы больных				P
	контрольная (n=46)		основная (n=42)		
	абс.	%	абс.	%	
Высокая	15	32,6	14	33,3	>0,5
Умеренная	19	41,3	17	40,5	>0,5
Низкая	12	26,1	11	26,2	>0,5

**Таблица 3**  
Распределение больных в зависимости от характеристики первичной опухоли

Первичная опухоль	Группы больных				P
	контрольная (n=46)		основная (n=42)		
	абс.	%	абс.	%	
T1—2	17	37,0	6	14,3	>0,2
T3—4	29	63,0	36	85,7	<0,05
Всего	46	100,0	42	100,0	

**Таблица 4**  
Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

Стадии	Группы больных				P
	контрольная (n=46)		основная (n=42)		
	абс.	%	абс.	%	
I	5	10,9	0	0	—
IIA	18	39,1	8	19,1	>0,5
IIB	4	8,7	4	9,5	>0,5
III	19	41,3	30	71,4	<0,5
Всего	46	100,0	42	100,0	

стомоза. При дисфагии III степени (1 больной) оно оказалось неэффективным, в связи с чем пришлось наложить ложностому для питания.

Проведенные исследования показали, что предложенный инвагинационный эзофагогастроанастомоз прост в исполнении, не занимает много времени, безопасен и функционально состоятелен. Несмотря на большее число лиц старше 60 лет и преобладание III стадии заболевания в основной группе больных, применение предложенной методики позволило значительно снизить риск такого грозного осложнения, как несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза, и исключить его рубцовую стриктуру.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Рындин В. Д., Тулецов А. Е. и др. Комбинированное и хирургическое лечение рака пищевода // Хирургия. — 1991. — №4. — С. 32—34.
2. Давыдов М. И., Стилици И. С., Арзыкулов Д. А. и др. Актуальные вопросы лимфодиссекции у больных раком грудного отдела пищевода // Совр. онкол. — 2000. — Т. 2, №1. — С. 1—8.
3. Демин Д. И., Уразов Н. Е., Гафаров Р. Ф. и др. Оптимизация

**Таблица 5**  
Частота осложнений и летальность в послеоперационном периоде

Послеоперационный период	Характер осложнений и летальность	Группы больных				P
		контрольная		основная		
		абс.	%	абс.	%	
Ранний	Несостоятельность анастомоза	11	23,9	1	22,4	<0,01
	Летальность	11	23,9	0	0	—
Поздний	Дисфагия	8	22,9	0	0	—
	I степени	3	8,6	0	0	—
	II степени	4	11,4	0	0	—
	III степени	1	2,9	0	0	—

лечения больных раком средне- и нижнегрудного отделов пищевода // Высокие технологии в онкологии. — Казань, 2000. — Т. 2. — С. 69—70.

4. Кегелес А. С. Модификация пищеводно-кишечного анастомоза // Хирургия. — 1993. — №2. — С. 63—65.

5. Клименков А. А., Бондарь Г. В., Звездин В. П. и др. Опыт использования муфтообразного пищеводно-кишечного анастомоза при гастрэктомии по поводу рака // Хирургия. — 1985. — №5. — С. 109—112.

6. Мирошников В. И., Лабазанов М. М., Павелец К. В. и др. Резекция пищевода с одномоментной внутригрудной эзофагогастропластикой // Вестн. хир. — 1995. — Т. 154, №3. — С. 22—25.

7. Симонов Н. Н., Канаев С. В., Корытова Л. И. и др. Лечение больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны на современном этапе // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, №2. — С. 124—128.

8. Столяров В. И., Симонов Н. Н., Щукин В. В. Результаты одномоментных резекций и эзофагопластики при раке пищевода на этапах клинического внедрения // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №2. — С. 190—195.

9. Столяров В. И., Щукин В. В. О многоэтапных хирургических операциях в лечении рака пищевода // Вопр. онкол. — 1996. — Т. 42, №6. — С. 61—64.

10. Цацаниди К. Н. Модификация инвагинационного пищеводно-кишечного и пищеводно-желудочного анастомоза после гастрэктомии и резекции кардии: Дис... канд. мед. наук. — М., 1965. — 156 с.

11. Черноусов А. Ф., Сильвестров В. С., Курбанов Ф. С. Пластика пищевода желудком при раке и доброкачественных стриктурах. — М.: Медицина, 1990. — 235 с.

12. Шалимов А. А., Саенко В. Ф., Шалимов С. А. Хирургия пищевода. — М.: Медицина, 1975. — 316 с.

13. Шалимов А. А., Толупан В. Н. Операции на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке (атлас). — М.: Медицина, 1975. — 174 с.

14. Mokeown K. C. Resection of midesophageal carcinoma with esophagogastric anastomosis // World J. Surg. — 1981. — Vol. 5, N 4. — P. 517—526.

15. Postlethwait R. W., Durham N. C. Complications and deaths after operations for esophageal carcinoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1983. — Vol. 85, N 6. — P. 827—831.

Поступила 07.09.2003

*Ya. N. Shoikhet, A. F. Lazarev, S. D. Fokeyev, E. S. Fokeyeva*  
**A NEW INVAGINATIVE ESOPHAGOGASTRIC ANASTOMOSIS IN  
ESOPHAGEAL CANCER**

*Altai Branch of the N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Barnaul  
Altai State Medical University, Barnaul*

Poor response to chemotherapy and palliative or short-lasting effects of radiotherapy in esophageal cancer make surgery the principal treatment modality in patients with this tumor. Esophagogastric anastomosis failure occurs in 4 to 16.7% of patients and is fatal in 50 to 70% of the cases. The invaginative esophagogastric anastomosis reduces the risk of anastomosis failure to 2.4%, excludes early postoperative lethality and late postoperative corrosive stricture of the anastomosis.

**Key words:** invaginative anastomosis, anastomosis failure, esophageal cancer.

---

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е. А. Мороз, Д. Л. Ротин, А. И. Павловская, В. Д. Ермилова, Н. Г. Каткова,  
А. С. Ожерельев, М. Б. Ориновский, В. Ж. Бржезовский, Т. А. Акетова  
**ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ САРКОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ  
ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Описано сочетание генерализованного саркоидоза с поражением щитовидной железы и папиллярного рака щитовидной железы. Приведены клинико-морфологические данные и обзор литературы по данному вопросу.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярный рак, саркоидоз Бека.

Саркоидоз — хроническое заболевание неясной этиологии, описанное Ц. Беком в 1899 г. Могут поражаться все органы и ткани, кроме надпочечников [1]. Заболевание чаще встречается у молодых женщин [20]. Число больных саркоидозом во всем мире постоянно увеличивается. В России распространенность саркоидоза достигает 20 на 100 000 населения [2]. Морфологической основой этого заболевания являются множественные небольшие эпителиоидноклеточные гранулемы правильной округлой формы, без некроза в центре, с гигантскими клетками типа клеток Пирогова—Лангханса, единичными макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Вокруг гранулем всегда имеется склеротический пояс.

При саркоидозе, как правило, поражаются легкие и лимфатические узлы средостения. Поражение щитовидной железы встречается менее чем в 1% случаев и обычно не диагностируется, являясь случайной находкой при аутопсии [4; 14; 16; 17]. Впервые поражение щитовидной железы при саркоидозе было описано Дж. Спенсером и соавт. в 1938 г. [18]. Впоследствии опубликованы сообщения о сочетании саркоидоза с различными заболеваниями щитовидной железы: узловым зобом, тиреоидитом Хашимото, диффузным токсическим зобом и др. [3; 4; 8; 13; 20]. В литературе мы встретили два описания сочетания поражения щитовидной железы при саркоидозе с папиллярным раком [5; 15]. В связи с редкостью сочетания этих заболеваний мы приводим описание случая папиллярного рака щитовидной железы у больного, страдающего саркоидозом легких.

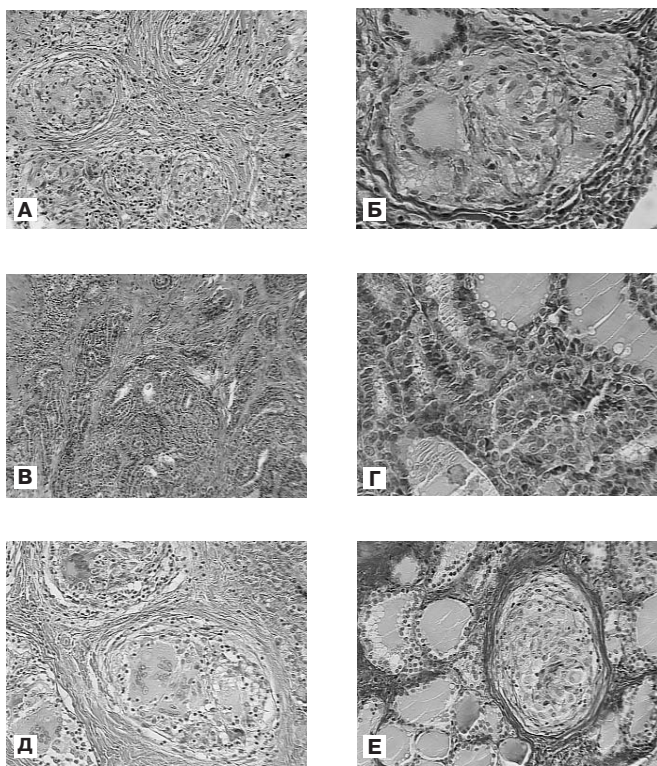
Больной Л., 53 лет. В течение 2 лет наблюдался по поводу мочекаменной болезни. С января 2005 г. стал отмечать периодический сухой кашель, усиливающийся в горизонтальном положении, чувство нехватки воздуха, одышку, не зависящую от физической нагрузки, похудел на 20 кг.

При УЗИ в правой доле щитовидной железы обнаружен гипоэхогенный узел с неровными контурами диаметром 1,1 см. Выполнена пункция, при цитологическом исследовании выявлен папиллярный рак. При рентгенографии грудной клетки патологических изменений не выявлено. При КТ грудной клетки в обоих легких, преимущественно в средних отделах и больше слева, выявлены множественные перибронхиальные очаги диаметром 0,1—0,2 см, с нечеткими контурами. В средостении отмечаются множественные увеличенные до 1,4 см паратрахеальные, трахеобронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы. КТ брюшной полости выявила мелкоочаговое поражение обеих долей печени, диффузные изменения селезенки. Туберкулез исключен (реакция Манту и ИФА отрицательные).

Проводилась дифференциальная диагностика между саркоидозом и метастатическим поражением легких. С этой целью под рентгенологическим контролем выполнена трансbronхиальная биопсия левого легкого. При гистологическом исследовании биоптата были обнаружены множественные однотипные гранулематозные структуры небольшого размера и правильной формы, образованные эпителиоидными клетками (рис. 1, А). Помимо эпителиоидных клеток в гранулемах присутствовали гигантские многоядерные клетки типа клеток рассасывания инородных тел и клеток Пирогова-Лангханса. Вокруг гранулем был хорошо выражен склеротический пояс (рис. 1, Б). Некрозы в центре гранулем отсутствовали. По периферии гранулем отмечалась слабо выраженная инфильтрация из мелких лимфоидных

и плазматических клеток. Поставлен диагноз «рак щитовидной железы T1N0M0, генерализованный саркоидоз с поражением органов дыхания».

Выполнена гемитиреоидэктомия справа с удалением перешейка и резекцией левой доли щитовидной железы. При макроскопическом исследовании: правая доля щитовидной железы с перешейком общими размерами 7,5x3,5x2,5 см. На разрезе ткань железы темно-красная зернистая, субкапсулярно в правой доле определялся округлый плотный белесоватый узел без капсулы и отчетливых границ размерами 1,5x1,2x0,8 см. При гистологическом исследовании узел имел строение папиллярного рака (типичный вариант), инфильтрирующую окружающую ткань щитовидной железы без прорастания капсулы (рис. 1, В, Г). В окружающей опухолевой узел ткани щитовидной железы найдены множественные небольшие однотипные гранулематозные структуры, состоящие из эпителиоидных клеток и гигантских



**Рисунок 1. Морфологическая характеристика сочетания генерализованного саркоидоза с поражением щитовидной железы с папиллярным раком.**

**А.** Саркоидные гранулемы в ткани легкого (окраска гематоксилином и эозином, 200). **Б.** Аналогичного вида гранулемы со склеротическим пояском по периферии в ткани легкого (окраска по Ван-Гизону, 400). **В.** Папиллярный рак щитовидной железы (окраска гематоксилином и эозином, 100). **Г.** Типичные ядерные характеристики папиллярного рака щитовидной железы (окраска гематоксилином и эозином, 400). **Д.** Типичного вида саркоидные гранулемы в ткани щитовидной железы. Гранулемы образованы гигантскими многоядерными клетками типа клеток Пирогова-Лангханса (окраска гематоксилином и эозином, 200). **Е.** Саркоидные гранулемы в ткани щитовидной железы. Гранулемы окружены хорошо выраженным склеротическим пояском (окраска по Ван-Гизону, 200).

многоядерных клеток типа клеток Пирогова-Лангханса. Некроза в центре гранулем не было, вокруг отчетливо определялся склеротический поясок (рис. 1, Д, Е).

Клинико-рентгенологические данные и обнаруженные морфологические изменения достоверно указывают на наличие у больного генерализованного саркоидоза с поражением легких и щитовидной железы в сочетании с папиллярным раком щитовидной железы.

Щитовидная железа, как уже отмечалось, может поражаться при генерализованном саркоидозе [6; 7]. От саркоидоза необходимо отличать саркоидоподобную реакцию. Последняя иногда наблюдается при различных эпителиальных и мезенхимальных опухолях и является своеобразным иммунологическим ответом организма на опухоль [9; 11; 12; 19]. Эта реакция описана при раке молочной железы, желудка, хроническом лимфолейкозе, опухолях яичка, гортани [10]. Встречается она и при раке щитовидной железы, в том числе при папиллярном [6; 8; 12; 16; 19]. Дифференциальная диагностика основана на клинических и морфологических признаках. Типичное строение гранулем в ткани легкого и щитовидной железе (неказеозный характер, наличие склеротического пояса, правильная форма, небольшие размеры) позволяет исключить саркоидоподобную реакцию.

Таким образом, нами описан случай сочетания саркоидоза и папиллярного рака щитовидной железы. Саркоидные гранулемы обнаружены в ткани щитовидной железы, окружающей опухоль, и в ткани легкого. Саркоидоз обычно встречается у молодых, чаще у женщин [6; 18; 20]. Папиллярный рак щитовидной железы чаще бывает также у женщин [12; 15; 19]. Особенности нашего наблюдения могут служить немолодой возраст (53 года) и мужской пол пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынов А. И., Мухин Н. А., Моисеев В. С. (ред.). Внутренние болезни. — М.: Гэотар-Мед, 2002. — 334 с.
2. Степанян И. Э., Озерова Л. В. Саркоидоз органов дыхания // Рос. мед. журн. — 1998. — Т. 6, №4. — С. 25-31.
3. Angel M., Cano J. F., del Olmo A. et al. Sarcoidosis, toxic thyroid adenoma, and de Quervain's thyroiditis. Association or coincidence (author's transl) // Med. Clin. (Barc.). — 1979. — Vol. 72, N 10. — P. 384—387.
4. Bacci V., Giammarco V., Germani G. Cell hyperplasia and sarcoidosis of the thyroid // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 1044—1045.
5. Cecchin G. V., Jaen A., Gonzalez Cueto D. et al. Thyroid sarcoidosis associated with papillary carcinoma // Medicina (B. Aires). — 1991. — Vol. 51, N 3. — P. 282.
6. Coplu L., Caglar M., Kisacik G. et al. Sarcoidosis with thyroid involvement // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 1997. — Vol. 14, N 1. — P. 86—87.
7. Date T., Kinoshita T., Ishiki M. et al. A case of thyroid sarcoidosis // Nippon Naika Gakkai Zasshi. — 1995. — Vol. 84, N 10. — P. 1742—1743.
8. Dumesnil C., Le Roux P., Duquenoy A. et al. Sarcoidosis and goiter. A case report in an adolescent // Arch. Pediatr. — 2000. — Vol. 7, N 8. — P. 847—850.
9. Hoesel A. Q., Hoekstra H. J., de Boer N. K. WTA sarcoid-like reaction in a patient with hemangiopericytoma-mediastinal lymphadenopathy resulting in confusion about therapy // Acta Oncol. — 2003. — Vol. 42, N 7. — P. 790—791.
10. Kataoka M., Nakata Y., Hioka T. et al. Malignancies in patients with sarcoidosis // Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. — 1992. — Vol. 30, N 4. — P. 598—603.
11. Komatsu M., Itoh N., Yazawa M. et al. Sarcoid reaction in thyroid diseases: report of a case of thyroid carcinoma demonstrating sarcoid

reaction in regional lymph nodes // *Endocr. J.* — 1997. — Vol. 44, N 5. — P. 697-700.

12. *Maycock R. L., Bertrand P., Morrison C. D.* Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature // *Am. J. Med.* — 1963. — Vol. 35. — P. 67—89.

13. *Middleton W. G., de Souza F. M., Gardiner G. W.* Papillary carcinoma of the thyroid associated with sarcoidosis // *J. Otolaryngol.* — 1985. — Vol. 14, N 4. — P. 241—244.

14. *Mohamadnejad M., Babai M., Bidari A. et al.* Adenocarcinoma of the colon associated with sarcoidosis // *MedGenMed.* — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 6.

15. *Ozkan Z., Oncel M., Kurt N. et al.* Sarcoidosis presenting as cold thyroid nodules: report of two cases // *Surg. Today.* — 2005. — Vol. 5, N 9. — P. 770—773.

16. *Scherthaner G., Kummer F., Hofner W. et al.* Thyrotoxicosis and sarcoidosis of the thyroid and the lung (author's transl) // *Med. Klin.* -

1979. — Vol. 74, N 24. — P. 964—968.

17. *Sharma O. P., Vucinic V.* Sarcoidosis of the thyroid and kidneys and calcium metabolism // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 23, N 6. — P. 579—588.

18. *Spencer J., Warren S.* Boeck's sarcoid: Report of a case, with clinical diagnosis confirmed at autopsy // *Arch. Intern. Med.* — 1938. — Vol. 62. — P. 285—296.

19. *Yamauchi M., Inoue D., Fukunaga Y. et al.* A case of sarcoid reaction associated with papillary thyroid carcinoma // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7, N 6. — P. 901—903.

20. *Zimmermann-Belsing T., Christensen L., Hansen H. S. et al.* A case of sarcoidosis and sarcoid granuloma, papillary carcinoma, and Graves' disease in the thyroid gland // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10, N 3. — P. 275—278.

Поступила 10.01.2006

*E. A. Moroz, D. L. Rotin, A. I. Pavlovskaya, V. D. Ermilova, N. G. Katkova,  
A. S. Ozhereliev, M. B. Orinovskiy, V. Zh. Brzhezovsky, T. A. Aketova*  
**GENERALIZED SARCOIDOSIS WITH RESPIRATORY SYSTEM  
INVOLVEMENT ASSOCIATED WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA  
(CASE REPORT)**  
*Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research  
Center RAMS, Moscow*

This is a case report of generalized sarcoidosis with respiratory system involvement associated with papillary thyroid carcinoma. The report describes clinicomorphological evidence and overviews the relevant literature.

**Key words:** the thyroid, papillary carcinoma, Boeck sarcoidosis

## ЮБИЛЕЙ ПРОФЕССОР М. И. НЕЧУШКИН (к 55-летию со дня рождения)

8 июня 2006 г. исполняется 55 лет доктору медицинских наук, профессору, лауреату премии Правительства РФ, заслуженному врачу РФ, руководителю отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН Михаилу Ивановичу Нечушкину.

Михаил Иванович родился в поселке Надежда Сусуманского района Магаданской области. В 1974 г. он закончил I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, после окончания института работал по распределению врачом-хирургом в Загорской ЦРБ.

В 1978 г. М. И. Нечушкин поступил в клиническую ординатуру Онкологического научного центра АМН СССР, после окончания ординатуры в 1980 г. избран по конкурсу на должность младшего научного сотрудника отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии.

В 1986 г. Михаил Иванович защитил кандидатскую диссертацию «Внутриканальная лучевая терапия в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы центральной и медиальной локализации», в 1988 г. избран по конкурсу на должность старшего научного сотрудника, а в 1992 г. — на должность заведующего отделением радиохирургии НИИ клинической онкологии.

В 2001 г. М. И. Нечушкин защитил докторскую диссертацию «Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик».

Под руководством проф. М. И. Нечушкина разрабатывается перспективное направление «Контактная лучевая терапия в комплексном лечении злокачественных опухолей», разработаны методики радиохирургического лечения рака молочной железы внутренней локализации, рака вульвы, рецидивов и метастазов рака шейки и тела матки, профилактического облучения лимфатических коллекторов при раке шейки матки, внутрипротокового облучения при раке желчных путей, внутриволо-

стного облучения при раке пищевода. Под руководством проф. М. И. Нечушкина активно разрабатываются методики хирургического лечения мочевых и кишечных свищей у онкологических больных после комбинированного и комплексного лечения, а также экзентерации малого таза при местнораспространенном раке прямой кишки и шейки матки. Совместно с Институтом детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН разрабатываются методики радиохирургического лечения рабдомиосаркомы шейки матки и влагалища, сарком мягких тканей туловища и конечностей, а также забрюшинных опухолей у детей.

Под руководством проф. М. И. Нечушкина защищены 2 докторские и 20 кандидатских диссертаций. Профессор М. И. Нечушкин — автор

более 400 печатных работ и нескольких монографий.

Вклад Михаила Ивановича Нечушкина в развитие отечественной онкологии отмечен званием «Заслуженный врач РФ» и премией Правительства РФ.

Михаил Иванович стоял у истоков создания журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина», в течение 14 лет был его ответственным секретарем и сейчас продолжает активно работать в редакционной коллегии журнала.

Свой юбилей Михаил Иванович встречает в расцвете творческих сил, полный неиссякаемой энергии и новых планов. Многочисленные друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют его с днем рождения, желают ему крепкого здоровья, счастья, энергии и бодрости на долгие годы. Талант и энтузиазм Михаила Ивановича — залог исполнения этих пожеланий, претворения в жизнь его замыслов и новых научных достижений.

*Коллектив ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
Редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина  
РАМН»*

*Коллеги, ученики и друзья*

## 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».

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 TIFF 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.

В начале статьи следует указать инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, в котором работают авторы (если авторы работают в разных учреждениях и подразделениях, уточнить это дополнительно), УДК. 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 вводятся 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 10x10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанным 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. В списке литературы в алфавитном порядке сначала перечисляются отечественные, а затем зарубежные авторы. Все библиографические ссылки в тексте должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы в квадратных скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включаются ссылки на неопубликованные работы и учебники. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

Если авторов в источнике не более трех, они упоминаются все, если четверо и более, указываются первые три фамилии, затем пишется «и др.» или «et al.». Сначала пишется фамилия, а затем инициалы автора, все выделяется курсивом. При ссылке на книгу следует указывать авторов, затем 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:

*Baager V. 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 авторов или редакторов книги, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

*Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи / Берек Д., Агаши И., Хиллард П. (ред.). Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. - М.: Практика, 2002. — С. 14—18.*

*Cain J. Principles of patient care / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). Novak's Gynecology. — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 14—18.*

При ссылке на журнал указывают авторов, затем 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.*

*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, затем название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

*Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в глинной 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 глинной трубе // Тез. докл. Всерос. науч.-тех. совещ., г. Иркутск, 19—21 апр. 1994 г. — С. 34—36.*

*Bailees M. D. The professional-client relationship // 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:

*Бреджикс 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».

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.

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.

Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
редакция журнала "Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН".  
Телефон редакции: (495)-324-9434, (495)-324-5537

## **План мероприятий ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Европейской школы по онкологии**

### **«IV Съезд онкологов стран СНГ»**

28 сентября — 01 октября 2006 г.

**Председатель:** Д. А. Алиев, Азербайджан  
**Почетный председатель:** М. И. Давыдов, РФ  
**Место проведения:** г. Баку, Республика Азербайджан

### III Российская конференция с международным участием

#### **«Злокачественные лимфомы»**

октябрь 2006 г.

**Председатель:** И. В. Поддубная, РФ  
**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

### III Российская конференция с международным участием

#### **«Иммунология гемопоэза»**

6 июня 2006 г.

**Председатель:** Н. Н. Тупицын, РФ  
**Место проведения:** конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН  
**Контактная информация:** г. Москва, 115478, РФ, Каширское шоссе, д. 24;  
тел.: +7-495-324-9069, Николай Николаевич Тупицын, заведующий лабораторией  
иммунологии гемопоэза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

### **X Российский онкологический конгресс**

21—23 ноября 2006 г.

**Председатель организационного комитета:** С. А. Тюлядин, РФ  
**Место проведения:** Российская академия государственной службы при Президенте РФ,  
г. Москва, РФ  
Подробности на сайте: [www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)

*Регистрация на сайте: [www.eso.ru](http://www.eso.ru)*

**ESSO  
2006**

**13th Congress of the  
European Society of Surgical Oncology**  
VENICE, ITALY, 29 NOVEMBER - 2 DECEMBER 2006

**13-й Европейский конгресс  
по хирургической онкологии**

29 ноября — 2 декабря 2006 г., Венеция, Италия



**Президенты:** A. Costa, Италия — L. Cataliotti, Италия  
**Почетный председатель:** U. Veronesi, Италия

**Общая информация и сроки**

Предварительная программа опубликована на сайте [www.fecs.be](http://www.fecs.be)

Подача тезисов до 30 июня 2006 г.

Ранняя регистрация до 18 августа 2006 г.

Поздняя регистрация до 3 ноября 2006 г.

Бронирование гостиниц до 2 октября 2006 г.

Членам ESSO предоставляется скидка при ранней регистрации

**Место проведения**

Palazzo del Casino

Lungomare Marconi

I-30126 Lido di Venezia

<http://www.veniceconvention.com>

**Организаторы**

Федерация европейских онкологических обществ (FECS)

Европейское общество по хирургической онкологии (ESSO)

**Контакты**

ESSO 2006 Conference secretariat

Federation of European Cancer Societies

Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels

тел.: +32 (0)2 775 02 05

факс: +32 (0)2 775 02 00

e-mail: [ESSO2006@fecs.be](mailto:ESSO2006@fecs.be)

web сайты: [www.fecs.be](http://www.fecs.be); [www.esso-surgeononline.be](http://www.esso-surgeononline.be)



с поддержкой