

**ВЕСТНИК
РОССИЙСКОГО
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНОГО ЦЕНТРА
имени Н. Н. Блохина РАМН**

УДК 616

Ежеквартальный научно-практический журнал

Основан в 1990 году

Том 17, №3, 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. Летягин

В. А. 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 5,8 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

Volume 17, N 3, 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 5.8 printed sheets
Circulation 2000 copies

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



Глубокоуважаемые коллеги!

Проблемы онкологии в России сегодня стоят очень остро. При правильном распределении сил и средств, при объединении усилий государства, ученых, врачей, общественных и политических деятелей мы можем снизить смертность населения нашей страны от онкологических заболеваний. С этой целью по инициативе ведущих онкологов России была создана Всероссийская социальная онкологическая программа «Равное право на жизнь».

Учитывая значимость затрагиваемых в рамках программы направлений, касающихся, в частности, современных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, создания условий для обеспечения больных высококачественной инновационной терапией, повышения выявляемости злокачественных новообразований, обучения врачей, нахожу данную инициативу своевременной и актуальной.

Основной идеей программы «Равное право на жизнь» является обеспечение равных прав российских больных и врачей-онкологов на информацию о передовых достижениях мировой онкологии. Каждый врач, независимо от региона, в котором он работает, должен иметь возможность использовать самые современные методы диа-

гностики и лечения онкологических заболеваний. Любой гражданин, независимо от места проживания, социального статуса и материального положения, должен иметь право на бесплатную современную диагностику, а каждый больной — на наиболее эффективное лечение.

Программа «Равное право на жизнь» предусматривает проведение серии образовательных мероприятий для врачей-онкологов по инновационным методам лечения злокачественных опухолей, организацию стажировок врачей в передовых российских и зарубежных клиниках, развитие материально-технической базы лечебных учреждений. Кроме того, в рамках программы будет проведен целый ряд мероприятий для населения, в том числе будут созданы федеральная горячая линия и интернет-сайт по вопросам онкологии, проведена информационная кампания по воспитанию правильного отношения к онкологическим заболеваниям, а также предоставлена информация о современных методах противоопухолевого лечения.

Призываю всех онкологов России поддержать программу «Равное право на жизнь» и способствовать ее реализации.

Директор ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
академик РАН и РАМН
М. И. Давыдов

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- И. П. Ганьшина, Ю. А. Барсуков*
ХИМИОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЛУЧШИЕ РЕЖИМЫ 5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Т. С. Боброва, Ю. В. Чуев*
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ТКАНЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ШЕЙКИ МАТКИ, ЖЕЛУДКА С ПОМОЩЬЮ ИММУННЫХ СЫВОРОТОК И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ 11

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- М. И. Давыдов, Д. В. Комов, А. М. Лотоков, И. Г. Комаров, А. П. Лескин*
НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА 21

- К. С. Курилов, О. В. Жаркова, Е. Б. Миронова, Г. К. Жерлов, В. А. Хайленко, Л. В. Демидов, Т. А. Кузнецова, А. В. Сизинцев, С. В. Стражев, В. В. Карасева*
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА 25

- А. В. Налбандян, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина*
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ 30

- А. М. Лотоков, Д. В. Комов, И. Г. Комаров, А. П. Лескин, А. В. Полтавский*
УРГЕНТНАЯ ХИРУРГИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ 34

- О. В. Сомонова, А. В. Магжуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина, В. Ю. Сельчук, А. Н. Закарян, Л. П. Кононенко*
ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ГЕПАРИНАМИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 39

- С. А. Саргсян, В. В. Кузнецов, М. А. Шабанов, А. И. Лебегев, К. Ю. Морхов, В. М. Нечушкина, А. В. Налбандян*
АДЕНОКАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ 43

- Е. И. Тамаркина, Е. Б. Миронова, О. В. Жаркова, С. А. Коробкин, В. О. Тамаркин, И. В. Вихлянов, В. В. Карасева*
ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ 49

ДИСКУССИЯ

- С. Субраманиан, В. А. Любаев, В. Ж. Бржезовский, А. А. Айдарбекова*
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ШЕИ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕХОДА НА СОВРЕМЕННУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 54

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И. П. Ганьшина, Ю. А. Барсуков

ХИМИОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЛУЧШИЕ РЕЖИМЫ *НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Представлен обзор литературы по одной из важнейших проблем в онкологии — лекарственному лечению колоректального рака. В течение последних лет химиотерапия колоректального рака сделала огромный шаг вперед благодаря созданию таких препаратов, как оксалиплатин, иринотекан, капецитабин, ралтитрексед. С началом применения этих препаратов в клинической практике медиана продолжительности жизни больных метастатическим колоректальным раком достигла 24 мес. Большим достижением в лечении колоректального рака ранних стадий является внедрение в клиническую практику адъювантной химиотерапии. В обзоре представлены наиболее эффективные режимы химиотерапии с включением современных противоопухолевых средств.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, таргетная терапия, иринотекан, капецитабин, оксалиплатин, бевацизумаб, цетуксимаб.

Анализ статистических данных последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости колоректальным раком во всем мире. В большинстве экономически развитых стран мира эта злокачественная опухоль прочно удерживает 2—3-е место в структуре онкологической заболеваемости как у мужчин, так и у женщин.

Длительное время колоректальный рак считался малочувствительным к имеющимся цитостатическим препаратам, а медиана общей выживаемости больных диссеминированным колоректальным раком не превышала 8 мес. В последние годы химиотерапия колоректального рака сделала огромный шаг вперед благодаря созданию таких препаратов, как оксалиплатин, иринотекан, капецитабин, ралтитрексед. С началом применения этих препаратов в клинической практике медиана продолжительности жизни больных диссеминированным колоректальным раком достигла 24 мес. Получила развитие адъювантная химиотерапия колоректального рака. Новые возможности связаны с использованием таргетной терапии (бевацизумаб, цетуксимаб).

ИРИНОТЕКАН

В основе действия иринотекана лежит его способность блокировать фермент топоизомеразу I, которая участвует в процессе репликации и транскрипции ДНК, раскручивая для этого на время двойную спираль ДНК.

Связываясь с ферментом, иринотекан стабилизирует ДНК в раскрученном состоянии, что приводит к ее повреждению. В печени иринотекан превращается в метаболит SN38, который выделяется с желчью и, всасываясь из кишечника обратно в кровь, также ингибирует топоизомеразу I. При этом SN38 обладает в 1000 раз большим сродством к ферменту, чем иринотекан.

Самая высокая эффективность отмечена при использовании иринотекана в комбинациях с фторурацилом и фолином кальция (Лейковорином) (табл. 1).

В 2000 г. опубликованы первые результаты сравнения эффективности комбинации иринотекана, фторурацила и фолината кальция (IFL) и режима клиники Мейо (фторурацил + фолинат кальция) [18; 24]. Объективный эффект при лечении по схеме IFL наблюдали статистически достоверно чаще, чем при использовании комбинации фторурацила и фолината кальция (39 и 21% соответственно, $p < 0,001$). Статистически достоверно выше были также медиана времени до прогрессирования (7,0 и 4,3 мес соответственно, $p < 0,004$) и медиана продолжительности жизни больных (14,8 и 12,6 мес соответственно, $p = 0,04$).

С учетом более высокой эффективности при колоректальном раке длительных инфузий фторурацила по сравнению со струйным введением проведен ряд исследований по изучению эффективности комбинации иринотекана и фторурацила в режиме длительных инфузий. В рандомизированное исследование EORTC включено 430 больных колоректальным раком, получавших хи-

Таблица 1

Основные комбинации с включением иринотекана

Название	Режим
IFL	Иринотекан, 125 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фолинат кальция, 20 мг/м ² в/в струйно
	Фторурацил, 500 мг/м ² в/в струйно еженедельно в течение 4 нед
	Циклы повторяют каждые 6 нед
FUFIRI	Иринотекан, 80 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фолинат кальция, 500 мг/м ² , в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фторурацил, 2300 мг/м ² в/в в виде 24-часовой инфузии еженедельно
FOLFIRI	День 1-й
	Иринотекан, 180 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фолинат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
	День 2-й
	Фолинат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии
	Фторурацил, 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
Интервал 14 сут	
XELIRI	Иринотекан, 250—300 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии в 1-й день
	Капецитабин, 2000 мг/м ² /сут в 2 приема со 2-го по 15-й день
	Циклы повторяют каждые 3 нед

миотерапию I линии. Одной группе больных проводили инфузии фторурацила и фолината кальция (фолинат кальция, 500 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии еженедельно в течение 6 нед; фторурацил, 2600 мг/м² в/в в виде 22-часовой инфузии еженедельно в течение 6 нед; интервал между циклами 2 нед). В другой группе назначали комбинацию FUFIRI. Частота объективного эффекта при применении фторурацила и фолината кальция составила 32%, при назначении комбинации FUFIRI — 52%. Это привело к увеличению продолжительности жизни больных с 17 мес в группе получавших фторурацил и фолинат кальция до 20 мес в группе получавших комбинацию FUFIRI [19].

Таким образом, комбинация иринотекана и длительных инфузий фторурацила и фолината кальция является одной из наиболее эффективных в рамках I линии лечения колоректального рака.

ОКСАЛИПЛАТИН

Оксалиплатин — производное платины третьего поколения. Как и у предшественников (цисплатина, карбоплатина), механизм действия оксалиплатина заключается в способности образовывать внутри- и межнитевые сшивки ДНК. Однако токсический профиль оксалиплатина существенно отличается от такового других производных платины: препарат малоэмметогенен, имеет минимальную миелотоксичность, практически лишен нефротоксичности, однако обладает специфической нейротоксичностью. Оксалиплатин обычно применяют в дозе 130 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии 1 раз в 3 нед. Препарат нейтрализуется ионами хлора, поэтому его разводят 5% раствором глюкозы.

Оксалиплатин в комбинации с фторурацилом и фолинатом кальция продемонстрировал высокую эффективность при метастазах колоректального рака. При использовании разных режимов введения фторурацила (струйно, в виде длительных инфузий, в хрономодулированном режиме) эффективность лечения достигала 50—60% [12; 13]. Можно предположить, что способность оксалиплатина снижать уровень тимидилатсинтетазы в опухоли усиливает противоопухолевый эффект фторурацила [23].

Наибольшее практическое распространение получили 2-недельные режимы применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом и фолинатом кальция, предложенные A. De Gramont (комбинации FOLFOX) (табл. 2).

При рандомизированном сравнении режимов FOLFOX 4 и LV5FU2 (фолинат кальция, 200 мг/м² в/в в виде 2-часовой инфузии в 1—2-й дни; фторурацил, 400 мг/м² в/в струйно, затем 600 мг/м² в/в в виде 22-часовой инфузии в 1—2-й дни; интервал между циклами 2 нед) в качестве I линии химиотерапии рака толстой кишки у больных, получавших лечение в режиме FOLFOX 4, отмечено статистически достоверно больше объективных эффектов (51 и 22% соответственно) и дольше было время до прогрессирования (9,0 и 6,2 мес соответственно, $p = 0,003$). Наблюдалась также тенденция к увеличению общей выживаемости, однако статистически достоверные различия достигнуты не были [7].

Сравнение комбинаций иринотекан + фторурацил + фолинат кальция и оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция показало их равную эффективность в рамках I линии химиотерапии колоректального рака. Из 295 больных, включенных в исследование, объективный эффект отмечен у 32 и 33%, медиана времени до прогрессирования составила 8,9 и 7,6 мес, медиана продолжительности жизни — 17,4 и 17,6 мес соответственно [17].

С целью повышения эффективности I линии химиотерапии колоректального рака проведен ряд исследований по изучению совместного применения оксалиплатина и иринотекана с фторурацилом и фолинатом кальция или без них. Частота объективного эффекта, по данным раз-

Таблица 2

Основные комбинации с включением оксалиплатина

Название	Режим
FOLFOX 4	День 1-й Оксалиплатин, 85 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фолонат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
	День 2-й Фолонат кальция, 200 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 600 мг/м ² в/в в виде 22-часовой инфузии
	Интервал 14 дней
FOLFOX 6	Оксалиплатин, 100 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фолонат кальция, 400 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Фторурацил, 400 мг/м ² в/в струйно, затем 2400—3000 мг/м ² в/в в виде 46-часовой инфузии
	Интервал 14 дней
XELOX	Оксалиплатин, 130 мг/м ² в/в в виде 2-часовой инфузии Капецитабин, 2000 мг/м ² /сут внутрь с 1-го по 14-й день Циклы повторяют каждые 3 нед

ных авторов, составила 42—78% [11; 26]. На наш взгляд, совместное применение оксалиплатина и иринотекана в рамках I линии лечения не оправдано, т. к., не повышая эффективность лечения, оно существенно ограничивает возможности II линии.

КАПЕЦИТАБИН

Капецитабин (Кселода, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) — фторпиримидин для приема внутрь. Этот препарат превращается во фторурацил преимущественно в опухоли, что помимо выраженного лечебного эффекта определяет его низкую системную токсичность.

В двух рандомизированных исследованиях у 207 больных показана равная эффективность комбинации фторурацила и фолоната кальция и капецитабина в рамках I линии лечения распространенного колоректального рака (табл. 3) [15; 31].

При сравнении побочных эффектов показано преимущество капецитабина. Он реже вызывает угрожающие жизни осложнения: частота нейтропении III—IV

Таблица 3

Сводные данные двух рандомизированных исследований по сравнению эффективности капецитабина и комбинации фторурацила и фолоната кальция в I линии химиотерапии распространенного колоректального рака

Режим	Общий ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана продолжительности жизни, мес
Капецитабин, 2500 мг/м ² /сут с 1-го по 14-й день Перерыв 1 нед	22	4,6	12,9
Фторурацил, 425 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й день Фолонат кальция, 20 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й день Каждые 4 нед	13	4,7	12,8

степени составляет 2,2% (21,1% при назначении фторурацила и фолоната кальция), а частота фебрильной нейтропении — 0,2% (3,4% при назначении фторурацила и фолоната кальция).

Самые высокие результаты лечения получены при использовании фторурацила в режиме длительных инфузий. Однако широкое применение такого режима ограничено необходимостью постоянного центрального венозного доступа и стационарного лечения, что значительно ухудшает качество жизни больных. Появление капецитабина значительно расширило возможности химиотерапии колоректального рака.

Проведено несколько исследований по изучению комбинаций капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом. Комбинация оксалиплатина и капецитабина в рамках I линии лечения оказалась эффективной у 44—50% больных [2; 4; 28].

Общий эффект при использовании комбинации капецитабина и иринотекана, по данным одного из исследований, составил 45% [32]. По данным других авторов, он достигает 71%. Исследовали два режима: капецитабин, 2500 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день, и иринотекан, 300 мг/м² в/в в 1-й день, или 150 мг/м² в/в в 1-й и 8-й день [3].

В исследовании Y. Z. Patt с соавт. изучена эффективность комбинации иринотекана, 250 мг/м² в/в в 1-й день, и капецитабина, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день (XELIRI). Общая эффективность режима с учетом длительных стабилизаций составила 84%, медиана времени до прогрессирования — 6,1 мес, медиана продолжительности жизни больных — 15,6 мес [22].

Сравнительное исследование активности комбинаций капецитабин + оксалиплатин и капецитабин + иринотекан показало их равную высокую эффективность: общий эффект составил 55 и 54% соответственно [14].

В рандомизированном исследовании у 340 больных проведено сравнение режимов XELOX (капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день; оксалиплатин, 130 мг/м² в/в в 1-й день; циклы повторяют каждые 3 нед) и FUFOX (оксалиплатин, 85 мг/м² в/в каждые 2 нед, фторурацил, 2250 мг/м² в/в в виде 24-часовой инфузии еженедельно) в рамках I линии лечения колоректального рака. Частота объективного эффекта была одинаковой и составила 37 и 43% соответственно. Медиана периода наблюдения составила 12,6 мес в обеих группах, медиана времени до прогрессирования — 8,8 и 9,6 мес соответственно [21]. Таким образом, оба режима не имели существенных различий по активности и профилю токсичности. Тем не менее режим XELOX является предпочтительным с точки зрения удобства применения.

ЦЕТУКСИМАБ

Цетуксимаб — препарат моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Связывание антител с рецепторами на поверхности опухолевых клеток блокирует активацию внутриклеточных EGFR-зависимых тирозинкиназ и поступление в ядро сигнала к клеточной пролиферации. Цетуксимаб вводят в/в в нагрузочной дозе 400 мг/м² (первая 2-часовая инфузия), затем в дозе 250 мг/м² еженедельно. Дозолимитирующей токсичностью является акнеподобная сыпь.

Результаты совместного применения иринотекана и цетуксимаба наметили пути к преодолению резистентности колоректального рака к иринотекану. В рандомизированном исследовании у 474 больных диссеминированным колоректальным раком, резистентных к иринотекану, проведено сравнение эффективности комбинации иринотекан + цетуксимаб и цетуксимаб в монорежиме. В результате показано, что комбинация иринотекан + цетуксимаб эффективна в 23% случаев, при медиане времени до прогрессирования 4,1 мес и медиане продолжительности жизни — 8,6 мес. Эффективность цетуксимаба в монорежиме составила 11%. Результаты проведенного исследования показали, что цетуксимаб способен восстанавливать чувствительность опухоли к иринотекану [30].

В исследовании M. Vorner с соавт. сравнивалась эффективность комбинации XELOX (оксалиплатин, 130 мг/м² в/в в 1-й день; капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й день; циклы повторяют каждые 3 нед) и комбинации XELOX с включением цетуксимаба (нагрузочная доза 400 мг/м² в/в, затем 250 мг/м² в/в еженедельно) в рамках I линии лечения метастатического рака толстой кишки. Результаты исследования показали, что добавление цетуксимаба увеличивало частоту объективного эффекта с 33 до 53% [1].

В исследованиях II фазы продемонстрированы обнадеживающие результаты применения цетуксимаба в комбинации с IFL, фторурацилом и фолинатом кальция в режиме длительных инфузий, FOLFOX 4 в рамках I линии лечения колоректального рака. В настоящее время

начаты рандомизированные исследования FOLFOX ± цетуксимаб в рамках II линии и FOLFOX или FOLFIRI ± цетуксимаб в рамках I линии лечения диссеминированного колоректального рака.

БЕВАЦИЗУМАБ

Бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) — препарат моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Показано, что высокая плотность микрососудов в опухоли, напрямую коррелирующая с активностью VEGF, имеет несомненное прогностическое значение и влияет на общую выживаемость при колоректальном раке [5; 10]. Среди разных факторов, стимулирующих рост сосудов, VEGF считается наиболее удобной мишенью для таргетной терапии, направленной на подавление ангиогенеза при колоректальном раке.

В результате исследований I—II фазы разработаны два режима применения бевацизумаба при колоректальном раке: 5 мг/кг в/в в виде инфузии 1 раз в 14 дней или 7,5 мг/кг в/в в виде инфузии 1 раз в 21 день.

В рандомизированном исследовании изучена эффективность комбинации IFL и комбинации IFL + бевацизумаб в рамках I линии лечения диссеминированного колоректального рака. Показано, что добавление бевацизумаба к комбинации IFL приводит к статистически достоверному увеличению медианы продолжительности жизни больных с 15,6 до 20,3 мес ($p = 0,00003$) и частоты объективного ответа с 35 до 45% [16]. На основании этого исследования комбинация IFL + бевацизумаб одобрена FDA в 2004 г. для I линии лечения метастатического колоректального рака.

В исследовании N. Fernando с соавт. изучена эффективность комбинации — оксалиплатин, 85 мг/м² в/в в 1-й день; капецитабин, 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 5-й и с 8-го по 12-й день; бевацизумаб, 10 мг/кг в/в в 1-й день (циклы повторяют каждые 2 нед) — в рамках I линии лечения метастатического колоректального рака. Общая эффективность режима составила 57%. Еще в 37% случаев отмечена длительная стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 11,9 мес [9].

Предварительные результаты исследований II фазы демонстрируют высокую эффективность комбинации бевацизумаб + FOLFIRI в рамках I линии лечения метастатического колоректального рака. Общая эффективность составила 74%. Длительная стабилизация заболевания отмечена еще у 22% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 12,5 мес [20].

В исследовании A. Sobrero с соавт. продемонстрирована высокая эффективность комбинации иринотекана и бевацизумаба (AVIRI) [27]. В него включены 209 больных распространенным раком толстой кишки. Общая эффективность лечения составила 44%. Еще в 45,5% случаев выявлена длительная стабилизация заболевания. У 82% больных время до прогрессирования составило 6 мес и более.

Несомненный интерес вызывают предварительные результаты применения комбинации бевацизумаба и цетуксимаба у 76 больных с прогрессирующим колоректальным раком на фоне лечения иринотеканом. Больные разделены на две группы. Больные 1-й группы продолжали получать иринотекан в прежнем режиме. Дополнительно им назначали цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м² в/в, затем 250 мг/м² в/в еженедельно, и бевацизумаб, 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. Больные 2-й группы получали только бевацизумаб и цетуксимаб в тех же режимах. Общая эффективность лечения в 1-й группе составила 35%, стабилизация заболевания отмечена еще у 43% больных, медиана времени до прогрессирования была равна 5,8 мес. Во 2-й группе общая эффективность составила 23%, стабилизация болезни отмечена у 54% больных, медиана времени до прогрессирования была равна 4 мес [25].

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

В конце 80-х гг. прошлого века в результате нескольких крупных рандомизированных исследований доказано, что применение фторурацила в послеоперационном периоде у больных раком толстой кишки II—III стадий улучшает безрецидивную и общую выживаемость. В 1995 г. опубликованы результаты метаанализа, в который были включены 1793 больных [8]. В нем сравнивали результаты наблюдения и химиотерапии фторурацилом, 370—400 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день, и фолината кальция, 20 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день (циклы повторяют каждые 4 нед в течение 6 мес). Показано, что химиотерапия уменьшает риск метастазов на 35% и увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость с 62 до 71%. Это послужило основанием для применения этого режима у больных раком толстой кишки II—III стадий.

В 2004 г. опубликованы данные об эффективности дополнения этой схемы оксалиплатином (сравнение эффективности комбинаций FOLFOX 4 и LV5FU2, исследование MOSAIC). Отмечено статистически достоверное снижение риска рецидива (для всех стадий на 24%, для II стадии на 21%, для III стадии на 25%), а также повышение 3-летней безрецидивной выживаемости [6]. Полученные данные позволили рекомендовать режим FOLFOX 4 в качестве стандарта адъювантной химиотерапии при раке толстой кишки стадии С по классификации Дьюкса.

В 2005 г. опубликованы результаты адъювантного применения капецитабина и комбинации фторурацила и фолината кальция у 1987 больных раком ободочной кишки III стадии [29]. В 1-й группе больные получали капецитабин, 2500 мг/м²/сут внутрь в 2 приема в течение 14 дней, с интервалом 1 нед между курсами (всего 8 курсов, 6 мес лечения). Во 2-й группе больные получали фолиат кальция, 20 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день, и фторурацил, 425 мг/м² в/в с 1-го по 5-й день каждые 28 дней (от 1-го дня курса) (всего 6 курсов, 6 мес лечения). Ус-

тановлено, что 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе получавших капецитабин составила 65,5% по сравнению с 61,9% в группе получавших фторурацил и фолиат кальция ($p = 0,0407$). Общая выживаемость в группах статистически достоверно не различалась (81,3 и 77,6%, $p = 0,0706$). При анализе осложнений выявлено, что капецитабин вызывает их существенно реже. У получавших капецитабин значительно реже наблюдались нейтропения (32 по сравнению с 63% случаев), стоматит (22 по сравнению с 60% случаев), тошнота и рвота (36 по сравнению с 51% случаев) и диарея (46 по сравнению с 64% случаев). Однако при лечении капецитабином значительно чаще развивался ладонно-подошвенный синдром. Исследование показало, что эффективность капецитабина и комбинации фторурацила и фолината кальция у больных моложе и старше 70 лет по меньшей мере одинакова при значительно меньшей токсичности капецитабина.

Таким образом, капецитабин является альтернативой комбинации фторурацила и фолината кальция в рамках адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки III стадии. Наряду с комбинациями на основе оксалиплатина капецитабин в монорежиме занимает передовые позиции в адъювантном лечении рака толстой кишки.

В настоящее время проводят исследования III фазы по оценке эффективности бевацизумаба и цетуксимаба в комбинации с цитостатиками в рамках адъювантной терапии колоректального рака II—III стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Borner M., Mingrone W., Koeberle D. et al.* The impact of cetuximab on the capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) combination in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., Part I)*. — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3551.
2. *Borner M., Mueller S., Roth A. et al.* Phase II study of capecitabine (CAP) + oxaliplatin (OXA) in first line and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer (ACC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 546.
3. *Cassata A., Chiara Stani S., Alu M. et al.* Ongoing phase II with two schedules of irinotecan (CPT-11) in combination with capecitabine as first line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 573.
4. *Cassidy J., Taberero J., Twelves C. et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 11. — P. 2084—2091.
5. *Choi H. J., Hyun M. S., Jung G. J. et al.* Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence // *Oncology*. — 1998. — Vol. 55. — P. 575—581.
6. *De Gramont A., Boni C., Navarro M. et al.* Oxaliplatin/5-FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: Efficacy result with a median follow-up of 4 years // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., Part I)*. — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3501.
7. *De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2938.
8. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 939—944.
9. *Fernando N., Yu D., Morse M. et al.* A phase II study of oxaliplatin, capecitabine and bevacizumab in treatment of metastatic colorectal

cancer // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I)*. — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3556.

10. Frank R. E., Saclarides T. J., Leurgans S. et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 222. — P. 695—699.

11. Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F. et al. A Randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 1. — P. 23—30.

12. Goldschtein D. Improving patient convenience: a modified schedule of FOLFOLX (oxaliplatin combined with 5FU) with high activity and tolerability in untreated metastatic colorectal cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 578.

13. Grothey A., Deschler B., Kroening H. et al. Bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24h 5-Fu infusion/ FA + oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer (CRC). Results of a phase III study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — Abstr. 496.

14. Grothey A., Jordan K., Kellner O. et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CapIri) vs capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) as first-line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — Abstr. 1022.

15. Hoff P. M., Ansari R., Battist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 2282—2292.

16. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2335.

17. Kalofonos H. P., Aravantinos G., Kosmidis P. et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study // *Ann. Oncol.* — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 869—877.

18. Knight R., Miller L., Pirotta N. et al. First-line irinotecan, fluorouracil, leucovorin especially improves survival in metastatic colorectal cancer patients with favorable prognostic indicators // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — Abstr. 991.

19. Kohne C. H., Van Cutsem E., Wils J. et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: results of EORTC GI group study 40986 // *Eur. J. Cancer Suppl.* — 2003. — Vol. 1, N 5. — P. S325 (Abstr. 1088).

20. Kopetz A., Abbruzzese J. L., Eng C. et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I)*. — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3579.

21. Massuti B., Gomez A., Sastre J. et al. Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC) // *J. Clin.*

Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I). — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3580.

22. Patt Y. Z., Liebmann J., Diamandidis D. et al. Capecitabine (X) plus Irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (MCRC): Final safety findings from a phase II trial // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I)*. — 2004. — Vol. 22, N 14S. — Abstr. 3602.

23. Pendyala L., Gail Leichman C., Clark K. et al. Oxaliplatin influences the intratumoral expression of gamma-glutamylcysteine and thymidylate synthase genes in patient with esophageal cancer. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 351.

24. Saltz L. B., Cox J. V., Blanke C. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 905—914.

25. Saltz L. B., Lenz H.-J., Hochstert H. et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I)*. — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3508.

26. Schalthorn A., Ludwig F. W., Quietzsch D. et al. Phase III trial of irinotecan plus oxaliplatin (IROX) versus irinotecan plus 5-FU/folinic acid (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC): The FIRE-Trial // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I)*. — 2005. — Vol. 23, N 16S. — Abstr. 3516.

27. Sobrero A., Ackland S., Carrion R. P. et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-FU as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, Part I)*. — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abstr. 3544.

28. Twelves C. Capecitabine in combination with oxaliplatin as first line therapy for patients (pts) with advanced or metastatic colorectal cancer (ACRC): preliminary results of an international multicenter phase II study // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37 (suppl. 6). — P. 272.

29. Twelves C., Wong A., Nowacki M. P. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 269—704.

30. Van Cutsem E., Gascon Vilaplana P., Seitz J. F. et al. Cetuximab in a randomized phase II trial as a single agent or in combination with irinotecan in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-expressing, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (CRC) // *Eur. J. Cancer Suppl.* — 2003. — Vol. 1, N 5. — P. S325 (Abstr. 1086).

31. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 4097—4106.

32. Vanhoefer U. Phase I study of capecitabine in combination with a weekly schedule of irinotecan as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11 (suppl. 4). — Abstr. 212.

Поступила 25.09.2006

I. P. Ganshina, Yu. A. Barsukov
CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER: BEST REGIMENS
Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

This paper overviews the literature on a most important oncology problem, i.e. drug therapy of patients with colorectal cancer. The development of oxaliplatin, irinotecan, capecitabine, raltitrexid was a real breakthrough in colorectal cancer chemotherapy over the recent years. The clinical use of these drugs resulted in median survival in metastatic colorectal cancer reaching 24 months. Adjuvant chemotherapy in early colorectal cancer was also a considerable advance in cancer patient management. The overview describes the most efficient chemotherapy regimens including new anticancer agents.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, targeted therapy, irinotecan, capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т. С. Боброва, Ю. В. Чуев

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ТКАНЯХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ШЕЙКИ МАТКИ, ЖЕЛУДКА С ПОМОЩЬЮ ИММУННЫХ СЫВОРОТОК И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

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

Проведено исследование опухоль-ассоциированных белков в тканях больных раком яичников, шейки матки, желудка, а также в неизменной слизистой желудка и плаценте. Применяли иммуноблоттинг и иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител 1 и антисывороток 2 и 3, полученных к белкам клеток НЕР-2 (рак гортани) и неизменной слизистой желудка человека соответственно, и антисыворотки р25—67 к отдельным белкам клеток НЕР-2. В лизатах плаценты и неизменной слизистой желудка с помощью антисывороток 2, 3 и р25—67 выявлены белки с разной молекулярной массой; в лизатах образцов рака шейки матки с помощью кроличьей антисыворотки р25—67 выявили р95—115, а с помощью антисыворотки 2, истощенной экстрактом клеток НЕР-2 в 3М растворе хлорида калия, — р130—150. Истощение антисыворотки 2 в лизатах плаценты и неизменной слизистой желудка происходило по белкам р26, р24, р93 и р130. Выявлено усиление свечения апикальной части клеток при обработке той же антисывороткой некоторых образцов неизменной слизистой желудка. С помощью моноклональных антител Д11 выявлена экспрессия клетками НЕР-2 макрофагальных антигенов (р140), а с помощью моноклональных антител 1 — экспрессия р32—34 и р65—70 лизатами макрофагов, Т- и В-лимфоцитов здоровых доноров. При иммуногистохимическом исследовании с использованием антисывороток р25—67 неизменная слизистая желудка экспрессировала р25, р50, р60 и р67. Предполагается, что антисыворотки 2 и 3, кроличья антисыворотка р25—67 и моноклональные антитела 1 выявляют рецепторные комплексы CD3/TCR, мембранные иммуноглобулины (SIg), SIgM-BCR, белки семейства классических E- и T-кадгеринов совместно с актинсвязывающими белками либо муциноподобные белки. Нам представляется важным продолжить это исследование с целью уточнения локализации и характеристик белков и возможностей использования полученных данных для диагностики опухолей.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированные белки, иммуноблоттинг, иммуногистохимическое исследование.

Ранее нами получены Ас 1 (антисыворотка) и Ас 3 к поверхностным белкам клеток перевиваемых клеточных линий рака гортани (НЕР-2, HeLa-подобная) и молочной железы (E16B, HeLa-подобная) соответственно и обнаружены белки, обозначенные как HeLa-ассоциированные антигены (НАА). Они определялись преимущественно при аденокарциноме желудка и метастазах этой опухоли в лимфатических узлах. Методом иммуноблоттинга выявлено несколько белков с молекулярной массой 30; 39; 60; 67 и 170—190 кДа. Предполагалось, что НАА 1 имеет иммунологически активную субъединицу с молекулярной массой 39 кДа, а НАА 2 — с молекулярной

массой 170—190 кДа, причем последняя, вероятно, распадается на субъединицы с молекулярной массой 60—67 и 39 кДа.

Методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью Ас 1 и аффинно-очищенных элюатов антител НАА 1 выявлен в образцах высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы желудка и метастазах этой опухоли в лимфатических узлах. Положительная реакция обнаружена также при раке (цистаденокарциноме) яичников, полипах эндометрия и в некоторых клетках рака толстой кишки. Положительная реакция на НАА 2 (р170—190, р67, р60, р39) выявлена при раке желудка, в нормальной ткани молочной железы. Более слабая реакция на НАА 2 наблюдалась при раке молочной железы, что, возможно, связано с супрессией этих белков при

канцерогенезе [2; 6; 7]. С целью уточнения локализации белков и создания тест-систем для дополнительной иммунологической диагностики микрометастазов рака желудка с помощью стандартных методических подходов получены МКА 1 — IgG к белкам клеток HEp-2. Методом иммуноблоттинга с помощью МКА 1 (моноклональные антитела) обнаружено семейство белков с молекулярной массой 30—32, 34—38, 55, 70, 180 и 240 кДа, главными из которых по интенсивности реакции и частоте обнаружения являются р34—38 и р55. Экспрессия р34—38 выявлена преимущественно у больных раком яичников, шейки матки, почки, толстой кишки, а также в плаценте [3; 4]. С целью уточнения молекулярной массы тест-системных белков получены мышинные и кроличьи Ас к отдельным белкам клеток HEp-2.

Цели настоящей работы — (1) уточнение иммунологических характеристик кроличьих Ас 2, Ас 3, МКА 1 и молекулярной массы основных белков, выявляемых ими в лизатах неизменной слизистой желудка, плаценты, а также образцов рака желудка, яичников и шейки матки; (2) уточнение иммунологических характеристик Ас, полученных к отдельным белкам (р25—67) клеток HEp-2, определение молекулярной массы белков, перекрестно реагирующих с неизменной слизистой желудка и плацентой, а также определение локализации белков, выявляемых Ас р25—67 при иммуногистохимическом исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы опухолевых тканей и тканей, окружающих опухоль (взяты на расстоянии 5 см от опухоли), получены из отдела патологической анатомии опухолей человека ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Ткани плаценты человека любезно предоставлены сотрудником лаборатории молекулярной эндокринологии НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН В. А. Шатской.

Клеточные линии HEp-2

Клеточные линии HEp-2 (рак гортани, HeLa-подобные) культивировали в среде, содержащей 45% среды M199, 45% гидролизата лактальбумина, 10% сыворотки крупного рогатого скота, пенициллин и стрептомицин по 500 000 ед/л. Клетки снимали пипетированием с последующим отмыванием в среде Хенкса и центрифугированием при 200 g в течение 5—10 мин. Мембранные антигены клеток HEp-2, экстрагированные 3M раствором KCl, и лизаты разных тканей готовили по методикам, описанным ранее. Использованы также клетки HEp-2, выращенные на стеклах с последующей фиксацией холодным ацетоном в течение 10 мин [2; 6; 7]. Лимфоциты из крови здоровых доноров получали при отстаивании клеток крови в 1% растворе желатина в течение 3 ч при температуре 4°C. Полученные клетки отмывали забуференным физиологическим раствором с последующим центрифугированием при 200 g в течение 5 мин. Отмытые лимфоци-

ты переносили в среде M199 в пластиковые чашки Петри и отстаивали в течение 2 ч при температуре 37°C. Прикрепившиеся клетки (моноциты, макрофаги) снимали пипетированием, отмывали в среде M199 с последующим центрифугированием при 200 g и затем готовили лизаты. Неприкрепившиеся клетки отмывали и разливали в чашки Петри, предварительно покрытые антителами к IgM в боратном буфере pH 8,8. Через 1 ч удаляли надосадочную жидкость с Т-лимфоцитами, которые затем отмывали средой M199. В-лимфоциты снимали пипетированием и тоже отмывали. Полученные Т- и В-лимфоциты использовали для получения лизатов.

Кроличьи и мышинные антисыворотки

Ас 1 получена к клеткам HEp-2, экстрагированным 3M раствором KCl, Ас 2 — к полосе преципитации между Ас 1 и гомогенатом неизменной слизистой желудка, Ас 3 — к клеткам E16B, экстрагированным 3M раствором KCl. Аффинно-очищенную фракцию Ас 2 получали при обработке Ас 2 экстрактом клеток E16B, пришитым к сефарозе 4В («Pharmacia», Швеция). Последний выступал в качестве иммуносорбента. МКА 1 к экстракту клеток HEp-2 получали по стандартной методике. Кроме того, в работе использованы иммуноглобулиновая фракция, выделенная из асцитической жидкости [3; 4], иммуноглобулиновая фракция одной из мышинных гибридом, полученных к белкам клеток HEp-2 (МКА HEp-2), и мышинная антисыворотка, полученная к лизату образцов рака яичников. Меченные пероксидазой и флюоресцеина изотиоцианатом Ас к человеческим, кроличьим, мышинным иммуноглобулинам получены из Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи.

Для получения Ас к отдельным белкам клеток клеточной линии HEp-2 кроликов и мышей иммунизировали полосой белков определенной молекулярной массы, перенесенных после полупрепаративного электрофореза на нитроцеллюлозу. Таким образом получены следующие Ас: Ас р25, Ас р34, Ас р39, Ас р40—46, Ас р50, Ас р60, Ас р67. МКА Д11 (к белкам макрофагов человека) и Ас к альбумину человека и любезно предоставлены сотрудниками лаборатории иммунохимии НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН Т. Д. Рудинской и Т. А. Эрайзер.

Электрофорез, иммуноблоттинг и иммуногистохимическое исследование

Для проведения иммуноблоттинга 10—20 мкл лизата, содержащего 50—70 мкг белка, обрабатывали буферным раствором, содержащим 2 или 4% 2β-меркаптоэтанола и 2% додецилсульфата натрия, и подвергали электрофорезу в 8% полиакриламидном геле по U. K. Laemmly [11]. Белки переносили на нитроцеллюлозный фильтр «Hybond-C-Extra» («Amersham», Великобритания) при напряженности электрического поля 2 В/см в течение 20 ч. Фильтры с белками обрабатывали по общепринятой

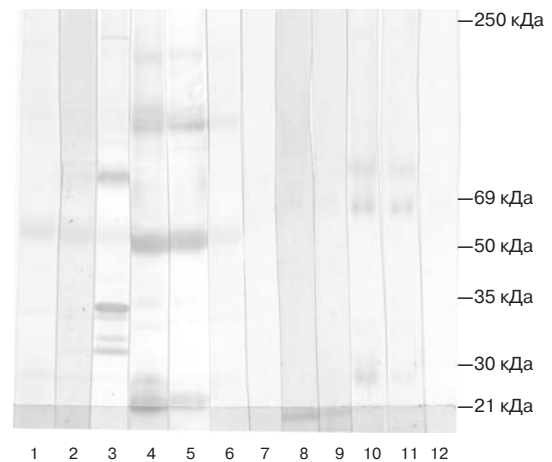
методике. Ас р25—67 использовали в разведении 1:1000, Ас 2 и Ас 3 — в разведении 1:500. Реакцию Ас с белками в лизатах тканей в ряде случаев выявляли с помощью вторых биотинилированных антител в соответствии с протоколом «Amersham Pharmacia Biotech» (Швеция). МКА 1 использовали в разведении 1:2000 [2; 4].

Иммуногистохимические препараты готовили по описанной ранее методике [2; 6; 7]. Эндогенную пероксидазу ингибировали 0,4% раствором азида натрия с 0,1% раствором перекиси водорода в забуференном физиологическом растворе. Далее срезы инкубировали во влажной камере с Ас в разведении 1:50 при температуре 4°C в течение 8—10 ч. После отмывки забуференным физиологическим раствором срезы обрабатывали антителами, меченными флюоресцеина изотиоцианатом, в разведении 1:50 в течение 30 мин.

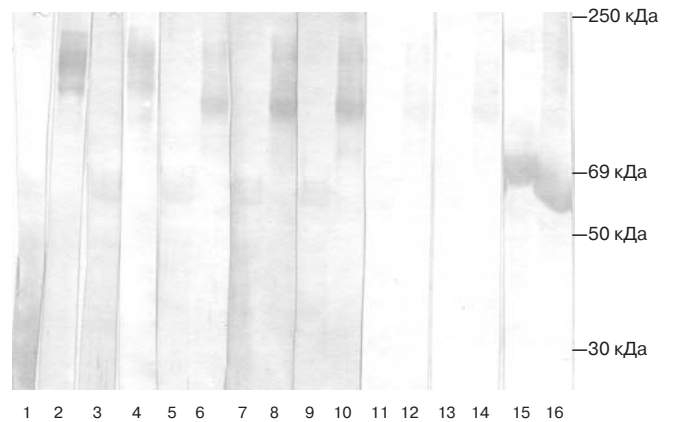
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью Ас р25—67, полученных к отдельным белкам перевиваемой клеточной линии НЕр-2, проведено исследование с целью уточнения молекулярной массы основных белков, выявленных нами ранее. Изучены лизаты образцов рака шейки матки, яичников, а также ткани плаценты и неизменной слизистой желудка в нативных условиях и при денатурации. Лизат ткани плаценты использован, потому что ранее нами методом иммунодиффузии получены данные о частичной идентичности белков, выявляемых с помощью Ас 1 и 3 в плаценте и неизменной слизистой желудка. Методом иммуноблоттинга мы решили уточнить молекулярную массу перекрестно реагирующих белков. Кроме того, ранее при использовании Ас 2, истощенной экстрактом клеток НЕр-2 в 3М растворе хлорида калия, при непрямой иммунофлюоресценции получены предварительные данные не об ослаблении, а напротив, об усилении флюоресценции. В связи с этим мы решили определить молекулярную массу белка или белков истощенной Ас 2.

На рис 1, А представлены результаты иммуноблоттинга лизатов образцов плаценты и неизменной слизистой желудка. Обнаружено, что кроличья Ас р40—46 в лизатах образцов плаценты дает умеренную диффузную реакцию в районе р48—50, слабую реакцию в районах р26 и р33 и не реагирует с лизатами образцов неизменной слизистой желудка. При использовании кроличьей Ас р39 в лизатах образцов плаценты выявлены умеренная диффузная реакция в районе р48—50, слабая реакция в районе р67—69, а в лизатах образцов неизменной слизистой желудка — умеренная реакция в районе р21 и слабая реакция в районе р33. В лизатах образцов плаценты Ас 3 интенсивно реагирует с белками в районах р30—32, р34 и р67, менее выраженная реакция отмечена в районах р33 и р150. При обработке лизатов образцов неизменной слизистой желудка с помощью Ас 3 выявлена умеренная реакция в районе р21. При использовании Ас 2 в лизатах образцов плаценты отмечены интен-



А



Б

Рисунок 1. Выявление белков в лизатах методом иммуноблоттинга.

А. Исследование образцов неизменной слизистой желудка и плаценты: 1 — плацента, Ас р40—46; 2 — плацента, Ас р39; 3 — плацента, Ас 3; 4 — плацента, Ас 2; 5 — плацента, Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕр-2 в 3М растворе хлорида калия; 6 — плацента, аффинно-очищенная фракция Ас 2; 7 — неизменная слизистая желудка, Ас р40—46; 8 — неизменная слизистая желудка, Ас р39; 9 — неизменная слизистая желудка, Ас 3; 10 — неизменная слизистая желудка, Ас 2; 11 — неизменная слизистая желудка, Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕр-2 в 3М растворе хлорида калия; 12 — неизменная слизистая желудка, аффинно-очищенная фракция Ас 2. **Б.** Исследование образцов рака шейки матки: 1 — Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕр-2 в 3М растворе хлорида калия, в условиях денатурации; 2 — Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕр-2 в 3М растворе хлорида калия в нативных условиях; 3 — Ас 2 в условиях денатурации; 4 — Ас 2 в нативных условиях; 5 — Ас р67 в условиях денатурации; 6 — Ас р67 в нативных условиях; 7 — Ас р60 в условиях денатурации; 8 — Ас р60 в нативных условиях; 9 — Ас р50 в условиях денатурации; 10 — Ас р50 в нативных условиях; 11 — МКА (НЕр-2) в условиях денатурации; 12 — МКА (НЕр-2) в нативных условиях; 13 — мышьяная Ас к лизату образцов рака яичников в условиях денатурации; 14 — мышьяная Ас к лизату образцов рака яичников в нативных условиях; 15 — Ас А в условиях денатурации; 16 — Ас А в нативных условиях.

сивная диффузная реакция в районах р24, р26 и р48—50, умеренная реакция с тройным белком р87—90—93 и слабая реакция в районах р33, 35 и с двойным белком р130. В лизатах образцов неизменной слизистой желудка Ас 2 дала умеренную реакцию с р26, р53 и р67. В лизатах образцов плаценты и неизменной слизистой желудка Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕР-2 в 3М растворе хлорида калия, реагирует с белками с той же молекулярной массой, что и Ас 2, за исключением р26.

При обработке Ас 2 лизатов образцов рака яичников выявлена умеренная реакция в районах р21 и р26 и слабая реакция в районах р30—38 и р67—70. Интересно, что при использовании Ас 2, истощенной экстрактом клеток НЕР-2 в 3М растворе хлорида калия, отмечено ослабление реакции со всеми белками, в первую очередь с р26. Таким образом, истощение Ас 2 в лизатах образцов плаценты, неизменной слизистой желудка и рака яичников отмечается по р26 и р93, а в лизатах образцов плаценты — еще и по двойным белкам р24 и р130. Аффинно-очищенная фракция Ас 2 в лизатах образцов плаценты слабо реагировала с белками с молекулярной массой 48—50 кДа и р87—90, а в лизатах образцов неизменной слизистой желудка давала отрицательную реакцию. Это противоречит данным, полученным ранее. Нами на парафиновых срезах неизменной слизистой желудка и образцов рака желудка методом непрямой иммунофлюоресценции выявлена положительная реакция с помощью аффинно-очищенной фракции Ас 2. Кроме того, в гомогенатах неизменной слизистой желудка при иммуноблоттинге с помощью Ас 2, на основе которой получен элюат антител, определены белки с молекулярной массой 30—36; 39 и 60—67—70 кДа (хотя белки р60—70 выявляли непостоянно). Возможно, отсутствие реакции связано с потерей активности белков в результате длительного хранения лизата образцов неизменной слизистой желудка при температуре -20°C .

Таким образом, при исследовании лизатов образцов плаценты и неизменной слизистой желудка показано, что Ас 2 положительно реагирует с белками этих лизатов, но молекулярные массы выявляемых при этом белков значительно отличаются. Различия в выявляемых с помощью Ас 2 и Ас 3 белках в лизатах образцов неизменной слизистой желудка и рака яичников незначительны. Детерминанта, с которой реагирует Ас 3 в образцах неизменной слизистой желудка и плаценты, соответствует белкам с разной молекулярной массой (в первом случае это р21, во втором случае это р30—32, р33—34, р67, р150). Кроме того, р21, выявляемый с помощью Ас 3 в образцах неизменной слизистой желудка, похож на детерминанту, выявляемую с помощью Ас р39 (табл. 1).

На рис. 1, Б представлены результаты иммуноблоттинга лизатов образцов рака шейки матки в нативных условиях и при денатурации. В нативных условиях все вновь полученные Ас р25—67 выявили двойной белок р95—97. В условиях денатурации отмечена лишь слабая

реакция с двойным белком р65—67. С помощью Ас 3 выявлена умеренная реакция в районе р34 и слабая реакция в районе р65—70. В нативных условиях Ас 2 дала умеренную реакцию с р100—105 и р130—150, в условиях денатурации — слабую реакцию с р65—67.

С помощью Ас 2, истощенной экстрактом клеток НЕР-2 в 3М растворе хлорида калия, выявлено усиление реакции в районе р130—150, что соответствует нашим предварительным данным, полученным на парафиновых срезах образцов неизменной слизистой желудка в предыдущих исследованиях. Показано также, что в некоторых случаях при использовании истощенной Ас 2 отмечается усиление свечения образцов неизменной слизистой желудка. На парафиновых срезах образцов высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы желудка такую реакцию определяли только в неизменной слизистой. Таким образом, истощение Ас 2 экстрактом клеток НЕР-2 в 3М растворе хлорида калия неоднозначно сказывается на ее иммунологической реактивности. При добавлении истощенной Ас 2 к лизатам образцов плаценты и неизменной слизистой желудка утрачивается положительная реакция с р26, к лизатам образцов рака шейки матки — усиливается реакция в районе р130—150. Можно предположить, что в лизатах образцов рака шейки матки р130—150 либо обладают свойствами адгезии, либо являются рецепторами, а в лизатах образцов неизменной слизистой желудка и плаценты таких белков либо нет, либо детерминанта по каким-то причинам не выявляется (возможно, разрушена протеолитическими ферментами). Для выяснения причин этого явления необходимы дальнейшие исследования.

Взятая в качестве контроля Ас А в лизатах образцов рака шейки матки выявила только альбумин. Кроме того, в качестве отрицательного контроля использованы антитела к белкам клеток НЕР-2, секретируемые одной из мышинных гибридом, и мышинная Ас к лизату образцов рака яичников.

Все вновь полученные кроличьи Ас в нативных условиях в лизатах образцов рака шейки матки давали положительную реакцию в районе р95—97 и умеренную реакцию в районе р130—150. У Ас р60 положительная реакция была более интенсивной, а у Ас р67 — более слабой. В условиях денатурации (при добавлении 4% раствора 2β-меркаптоэтанола) выявлено лишь слабое окрашивание двойной полосы с молекулярной массой 65—70 кДа. Кипячение и обработка 4% раствором 2β-меркаптоэтанола приводили к исчезновению реакции кроличьей Ас с р95—97. Следовательно, в иммунной реакции участвуют белковые, а не олигосахаридные структуры и разрушение дисульфидных связей, по-видимому, также отрицательно влияет на активность исследуемых Ас. Остается неясным, почему Ас, полученные к полосам белка на нитроцеллюлозе с разной молекулярной массой, выявляли в лизатах образцов рака шейки матки белки с одинаковой молекулярной массой, отличной от молекулярной массы

Таблица 1

Выявление белков методом иммуноблоттинга в лизатах образцов неизменной слизистой желудка, плаценты, рака яичников, шейки матки и клетках НЕр-2 с помощью Ас и МКА

Ас и МКА	Неизменная слизистая желудка	Плацента	Рак яичников	Рак шейки матки	Клеточная линия НЕр-2
Ас р40—46	—	p26 (±) p34 (±) p48—50 (++)	НД	НД	++
Ас р39	p21 (++) p33 (+)	p48—50 (++) p67—70 (+)	НД	НД	++
Ас 2	p26 (++) p30 (+) p55 (++) p67 (+)	p24 (+++) p26 (++) p48—50 (+++) p87—90—93 (+/++) p130—150 (+)	p21 (++) p26 (++) p30—32 (+) p34—38 (++) p67—70 (+)	p87(+) p110 (++) p130—150 (++)	++
Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕр 2 в 3М растворе хлорида калия	p26 (±) p55 (++) p67 (+)	p24 (++) p26 (—) p48—50 (+++) p87—90 (++) p93 (±) p130 (±)	p21 (—) p26 (—) p30—38 (±)	p87 (—) p110 (++) p130—150 (++)	НД
Элюат Ас 2	—	p48—50 (+) p87—90 (+)	p21 (±) p30—32 (±) p34—38 (±)	НД	НД
Ас 3	p21 (+) p33 (±)	p30—32 (++) p33 (+) p34 (+++) p67—70 (+++) p150 (+)	p21 (+) p30—32 (+) p150 (+)	p34 (++) p60—67 (++)	++
Кроличьи Ас р25, Ас р34, Ас р50, Ас р60, Ас р67	НД	НД	НД	p60—67 (+) p90—97 (+++) p130—150 (++)	p25 (++) p39 (++) p40—46 (++) p60 (++)
МКА 1 ^б	p25—28 ^а p34 p55	p34—36 ^а p150	p14 ^а p25—28 p34 p53 p70—72	p34 ^а	p33—34 (++)

— — отсутствие реакции; ± — очень слабая реакция; + — слабая реакция; ++ — умеренная реакция; +++ — интенсивная реакция; НД — нет данных.

^а Данные исследований, выполненных ранее.

^б С помощью МКА 1 в макрофагах, Т- и В-лимфоцитах здоровых доноров выявлена экспрессия p32—34 и p65—70.

белка в полосах. Поскольку контрольные Ас не выявили интенсивной положительной реакции с p95—97, можно предположить, что эти белки не являются лектинами. Мышиные Ас реагировали с белками исследуемых образцов рака шейки матки намного слабее и в отличие от кроличьих Ас выявляли не p95—97, а p110—115 (табл. 1).

Методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью Ас р25—67 на парафиновых и криостатных срезах образцов неизменной слизистой желудка выявляли в основном p25, p40—46, p50, p60 и p67. Слабая реакция на тех же препаратах отмечена с Ас р34 и Ас р39. Картина свечения, выявленная при использовании Ас р60, похожа на реакцию с Ас 2 и отмечается в тех же отделах слизистой желудка. С учетом данных о реакции иммун-

ных сывороток с высокомолекулярными белками можно предположить, что выявленные нами белки являются муцинами, продуктами распада муцинов или перекрестно реагируют с ними. Как полагают авторы, выявившие реакцию МКА к муцину 2 (МИС 2) с образцами рака толстой кишки, яичников, легкого, желудка и молочной железы, «перинуклеарное гранулярное свечение, возможно, отражает выявление белкового ядра в эндоплазматическом ретикулуме или аппарате Гольджи до завершения гликозилирования. Отсутствие реакции МКА с капельками муцина и бокаловидными клетками предполагает слабое взаимодействие со зрелым муцином в неизменной слизистой желудка. То, что не все клетки данного типа проявляют одинаковую экспрессию, предполагает раз-

ный фенотип или разную стадию созревания, которые возможны в продуцирующих муцин образцах морфологически сходных клеток» [17].

Мы предполагаем, что Ас 3 и некоторые Ас, полученные к отдельным белкам (Ас р34, Ас р40—46, Ас р50, Ас р67), возможно, выявляют незрелый муцин или муциноподобный белок, а Ас 2 и другие Ас (Ас р25, Ас р39, Ас р60) — зрелый муцин или муциноподобный домен в апикальной части клеток, созревающий (поскольку свечение слабое) в перинуклеарной зоне. Возможно, Ас 3 выявляет Ig-подобный трансмембранный домен молекул адгезии ICAM, VCAM, RECAM. Следовательно, клетки перевиваемой клеточной линии НЕР-2 могут содержать Ig-подобный трансмембранный домен и созревающий муцин. Эти данные косвенно подтверждает то, что Ас 2, истощенная экстрактом клеток НЕР-2 в 3М растворе хлорида калия, устраняет только перинуклеарное свечение, а истощенная белками неизменной слизистой желудка, преципитированными 30% раствором сульфата аммония, — свечение и в перинуклеарной, и в апикальной частях клеток. При использовании Ас 2 отмечается также свечение межклеточного пространства, клеток (возможно, опухолевых, макрофагов или лейкоцитов) в русле крупных сосудов, а также их эндотелия, что, вероятно, обусловлено перекрестными реакциями с лейкоцитарными молекулами адгезии (табл. 2, рис. 2) [2; 6; 13—15; 19].

Ранее нами с помощью МКА 1 в лизатах образцов рака яичников (83%), неизменной слизистой желудка (14%), рака шейки матки (38%) и плаценты выявлены р34—38,

а также р25—28, р50—55, р70—72 (образцы рака яичников, неизменной слизистой желудка), р150 (образцы плаценты) [3; 4]. В данной работе показано, что МКА 1 выявляют в лизатах нормальных макрофагов В- и Т-лимфоцитов р32—34, р65—70. Возможно, р65—70 является предшественником р32—34. В повторных экспериментах в лизатах Т-лимфоцитов МКА 1 выявили только р25—28. При исследовании клеток НЕР-2, фиксированных ацетоном, обнаружена умеренная положительная реакция с кроличьими Ас р25, Ас р39, Ас р40—46, Ас р60. МКА Д11 давали интенсивную реакцию с фиксированными клетками НЕР-2, что свидетельствует об экспрессии этими клетками макрофагальных белков (р140) [18]. Таким образом, клетки НЕР-2, возможно, экспрессируют белки, свойственные клеткам ретикулоэндотелиальной системы.

Белки, выявляемые Ас, по молекулярной массе и локализации схожи с лейкоцитарными молекулами адгезии (р90—95, р65—70, р50), классическими кадгеринами (р105, р110, р140), Т-клеточным рецепторным комплексом (CD3, р16, р20, р25—28) и макрофагальным колониестимулирующим фактором (M-CSFR, р110, р150, экспрессируется моноцитами, макрофагами и клетками плаценты). Что касается макрофагального колониестимулирующего фактора, возможно, с ним имеется лишь перекрестная иммунологическая реактивность (Ас 1 и Ас 3 в иммунодиффузии с белками из образцов плаценты выявляли лишь частичную идентичность).

Существует три главных семейства лейкоцитарных молекул адгезии: интегрины, Ig-родственные молекулы и селектины. Неизменная слизистая желудка экспрессиру-

Таблица 2

Иммуногистохимическое выявление белков на парафиновых срезах неизменной слизистой желудка с помощью Ас

Ас	Иммуногистохимическая локализация белков в неизменной слизистой желудка	Подобные реакции (предположительно)
Ас р25	Свечение в просвете желез и в отдельных клетках фундального отдела	Реакция со зрелым муциноподобным белком
Ас р34	Слабое диффузное перинуклеарное свечение	Реакция с созревающим муциноподобным белком
Ас р39	Свечение в просвете желез	Реакция со зрелым муциноподобным белком
Ас р40—46	Диффузное перинуклеарное свечение, свечение в просвете желез, в отдельных клетках фундального отдела; в некоторых препаратах — контурное перинуклеарное свечение	Реакция со зрелым и с созревающим муциноподобными белками
Ас р50	Контурное перинуклеарное свечение	Реакция с Ig-подобными белками
Ас р60	Свечение в апикальной части клеток, слабое диффузное перинуклеарное свечение	Реакция со зрелым и с созревающим муциноподобными белками
Ас р67	Перинуклеарное свечение, свечение в отдельных клетках желез фундального отдела	Реакция с созревающим муциноподобным белком
Ас 2	Свечение в апикальной части клеток, в том числе контурное в верхних отделах; слабое перинуклеарное свечение	Реакция со зрелым, с созревающим муциноподобными белками и Ig-подобными белками
Ас 3	Перинуклеарное свечение	Реакция с созревающим муциноподобным и Ig-подобными белками

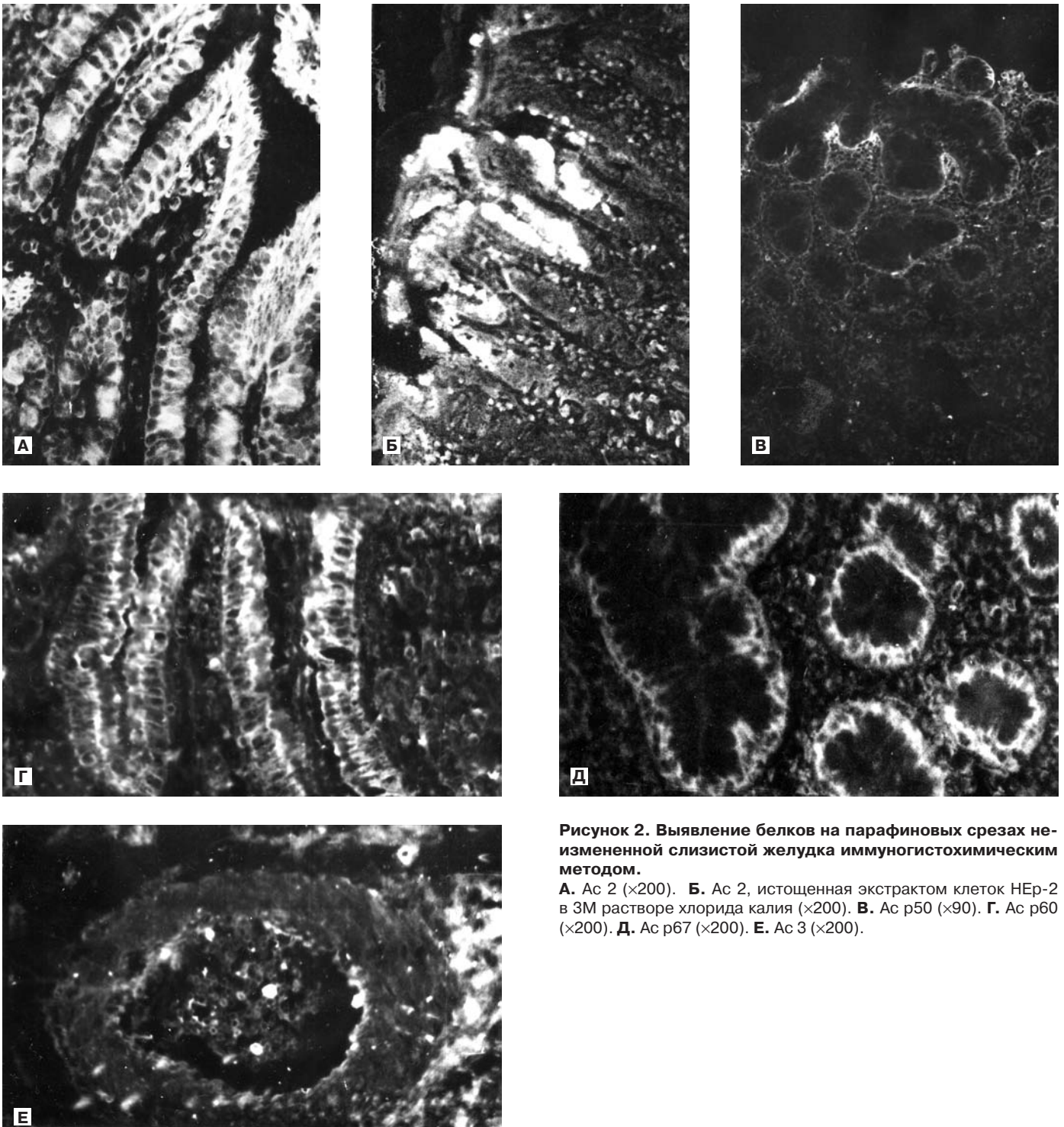


Рисунок 2. Выявление белков на парафиновых срезах неизмененной слизистой желудка иммуногистохимическим методом.

А. Ас 2 (×200). **Б.** Ас 2, истощенная экстрактом клеток Нер-2 в 3М растворе хлорида калия (×200). **В.** Ас р50 (×90). **Г.** Ас р60 (×200). **Д.** Ас р67 (×200). **Е.** Ас 3 (×200).

ет межклеточные молекулы адгезии, в частности ICAM-1, или CD54, причем ICAM-1 связывает CD11b/CD18 (Mac1) и CD11a/CD18 (LFA-1, lymphocyte function associated). Возможно, Ас 2, Ас 3 и Ас р25—67 выявляют эпитоп, общий для семейства лейкоцитарных молекул адгезии. Это опосредованно подтверждается тем, что ранее мы наблюдали свечение на парафиновых срезах селезенки человека в районе белой пульпы, а также тем, что методом иммуно-

диффузии выявлена слабая реакция Ас 1 и Ас 3 с гомогенатами клеток селезенки человека (табл. 3) [8; 9; 13—15].

Непостоянство реакции при использовании Ас 2, истощенной экстрактом клеток Нер-2 в 3М растворе хлорида калия, можно объяснить снижением или отсутствием экспрессии молекул адгезии (или рецепторов) в разных образцах неизмененной слизистой желудка. Так, показано, что отсутствие или снижение экспрессии

Таблица 3

Предполагаемые родственные молекулы и их иммунологические и биохимические характеристики

Предполагаемые родственные молекулы	Иммунологические и биохимические характеристики предполагаемых родственных молекул
Интегрины	Большое семейство поверхностных гетеродимеров, состоящее по крайней мере из 11 α -субъединиц, нековалентно связанных с разными β -субъединицами. В нередуцирующих условиях имеют молекулярную массу 90 и 140 кДа, в редуцирующих — 105 кДа. Лейкоцитарные молекулы адгезии β_2 -интегрины — CD11b/CD18 (названный Mac-1) и CD11c/CD18 находятся в гранулах гранулоцитов [13—15; 19]
Ig-подобные молекулы	К ним относятся CD2 (рецептор бараньих эритроцитов) и его лиганд CD58 (LFA-3), нейрональная молекула клеточной адгезии CD56 (NCAM) и сосудистая молекула адгезии VCAM-1, CD54 (ICAM-1, 90—95 кДа), ICAM-2 и ICAM-3, связывающаяся с интегринами. Суперсемейство генов иммуноглобулинов кодирует 6 Ig-подобных доменов, имеющих внутридоменную сиквенсную схожесть, которые были разделены на подгруппы C1, C2 и V. Подгруппа C2 обнаружена преимущественно в молекулах клеточной адгезии (CAM), в том числе PEA и ICAM-1 [13—15; 19]
L-селектин (Leu8, LAM-1)	Человеческий гомолог мышиноного рецептора периферических лимфатических узлов. Другие члены этого семейства — E-селектин (ELAM-1, 110 кДа) и P-селектин (CD62, PADGEM) [13—15; 19]
MAcCAM-1	Обнаруживается на поверхности эндотелия и эпителия и имеет молекулярную массу 60 кДа. Один из трех тканеспецифических адрессинов (сосудистый адрессин слизистых). Имеет муциноподобный и Ig-подобный домены. Последний схож с α_2 IgA ₁ и адгезивными рецепторами суперсемейства иммуноглобулинов, в особенности ICAM и VCAM-1. В норме MAcCAM-1 экспрессируется клетками кишечника. Значительное повышение его экспрессии выявлено при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Некоторые маленькие вены в клеточном слое, примыкающем к маргинальным синусам вокруг узлов белой пульпы в селезенке, также экспрессируют MAcCAM-1 [13—15; 19]
E-кадгерин	Главный член суперсемейства кадгеринов — адгезионных молекул, принимающих участие в кальций-зависимых клеточных взаимодействиях. Большинство членов суперсемейства кадгеринов — трансмембранные гликопротеиды, пронизывающие плазматическую мембрану 1 раз. Внеклеточная часть молекулы кадгерина состоит из варибельного числа так называемых кадгериновых доменов, высокомолекулярных друг к другу. Классические кадгеринины содержат по пять кадгериновых доменов. Цитоплазматический домен классических кадгеринов связан с цитоплазматическими катенинами, которые в свою очередь служат связующими звеньями между кадгеринами и актиновыми филаментами. К классическим кадгеринам I типа относятся E-кадгерин (epithelial, эпителиальный), N-кадгерин (neural, нервный), P-кадгерин (placental, плацентарный), VE-кадгерин (vascular endothelial, эндотелиальный) и R-кадгерин (retinal, сетчатки глаза). Трансфекция культивируемых мезенхимных клеток кДНК разных кадгеринов приводит к их эпителизации, в то время как ингибирование межклеточных взаимодействий антителами к кадгеринам — к потере клетками эпителиального фенотипа и стимуляции подвижности клеток и инвазии. Смена фенотипа опухолевых клеток (с эпителиального на мезенхимный) сопровождается повышением экспрессии N-кадгерина и снижением экспрессии E- и P-кадгеринов [5; 8; 9]
T-кадгерин	Зрелый T-кадгерин — белок с молекулярной массой 105 кДа, его частично процессированный предшественник — белок с молекулярной массой 130 кДа. Потеря локуса 16q24, содержащего ген T-кадгерина, коррелирует с развитием рака молочной железы, легкого, желудка и яичников. T-кадгерин, как и другие гликофосфатидилинозитольные белки, локализован на клеточной поверхности в особых доменах плазматической мембраны — кавеолах и липидных плотках, в которых присутствуют также такие сигнальные молекулы, как G-белки, киназы семейства Src, белки RAS, а также трансмембранные рецепторы факторов роста [5]
Мембранные иммуноглобулины (Sig)	Входят в состав макромолекулярных комплексов, содержащих помимо Sig актин, белок с молекулярной массой 112 кДа (предполагают, что это α -актинин) и три белка с молекулярной массой 70—73 кДа. Обнаружено, что <i>in vitro</i> Sig связаны с актином через G _v -белок (сывороточный витамин-D-связывающий белок с молекулярной массой 56 кДа, pI 4,8—5,1). SigM мышинных B-лимфоцитов связаны с 2 поверхностными белками (p45 и p65), а Sig куриных B-лимфоцитов — с 2 актинсвязывающими белками (p55 и p34). На B-лимфоцитах человека обнаружен высокомолекулярный комплекс SigM-BCR (поверхностный IgM-B-клеточный рецептор). Структура комплекса SigM-BCR изучена. Она имеет сходство со структурой CD3/TCR [12; 16; 20]
T-клеточный рецептор (TCR)	Состоит из α - и β -гетеродимеров и узнает антигенный пептид, связанный с полиморфной молекулой, кодируемой генами главного комплекса гистосовместимости II класса. Показано, что T-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль <i>in vivo</i> , имеют ограниченный набор TCR, состоящих преимущественно из гомогенной β -цепи TCR. Предполагается, что TCR активируется через CD4 и p56 lck-тирозинкиназу [12; 16; 20]

Е-кадгерина наблюдается при многих опухолях человека, в том числе при раке толстой кишки, легкого, предстательной железы, мочевого пузыря, поджелудочной железы, шейки матки, пищевода и желудка, опухолях головы и шеи. В неизменной слизистой желудка при окраске на Е-кадгерин отмечают базолатеральное окрашивание крипт эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки и отсутствие окрашивания люминальной поверхности. Полагают, что Е-кадгерин играет главную роль в клеточной адгезии. Возможно, снижение экспрессии Е-кадгерина на фоне инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori*, может являться первым этапом развития рака желудка, поскольку ослабление клеточной адгезии облегчает подвижность эпителиальных клеток [9].

При использовании Ас 3 (но не Ас 2) отмечается базолатеральное свечение крипт, как при окрашивании на Е-кадгерин. Ас 2 дает слабое базолатеральное свечение и интенсивное свечение апикальной части клеток желез неизменной слизистой желудка. Апикальная локализация характерна для Т-кадгерина. Это отмечено некоторыми исследователями при изучении поляризованных клеток кишечного эпителия. Ас р25—67 могут выявлять Е- и Т-кадгерин в комплексе с другими белками, например с β -катенином (р95—110) для Е-кадгерина, или с гликофосфатидилинозитолом (р110) для Т-кадгерина, или, возможно, с актинсвязывающими белками (р34, р65—70) (табл. 3) [5].

Ас 2, Ас 3 и Ас р39 выявляют в лизатах образцов неизменной слизистой желудка, плаценты и рака яичников р21, р24 и р26, и истощение Ас происходит преимущественно по р26 и частично по р24. После истощения Ас эти белки в лизатах этих образцов либо не выявляются, либо дают слабую положительную реакцию. По молекулярной массе р21, р24, р26 похожи на белки CD3/Т-клеточного рецепторного комплекса (CD3/TCR).

Проведенный нами ранее сиквенс р34—38 и р55 показал, что р34—38 является δ -областью β -цепи Т-клеточного рецептора. Белки CD3/TCR также могли быть элюированы вместе с актинсвязывающими белками при получении мембранных белков клеток НЕр-2. И хотя клетки НЕр-2 не являются Т-клеточной линией, экспрессия этих белков, по нашему мнению, возможна. Причиной этого является то, что снижение экспрессии Е- и Р-кадгеринов вызывает изменение фенотипа с эпителиального на мезенхимный (это явление отмечено некоторыми авторами) либо клетки НЕр-2, возможно, являются гибридами соматических клеток и макрофагов (или Т- либо В-лимфоцитов). CD3/TCR, как и кадгерин, связан с катенин-актининовыми белками (95—110 кДа). В связи с этим р95—110, выявленные в лизатах образцов рака шейки матки, могут, например, быть α -актинином. Один из белков, выявляемых Ас 2 и Ас 3 в лизатах образцов неизменной слизистой желудка и плаценты, похож на G_c -белок с молекулярной массой 56 кДа, (рI 4,8—5,1). Однако подвижность основной массы исследованных белков, по предварительным данным, находится в другой зоне (табл. 3) [1; 4; 5; 20].

Таким образом, показано, что Ас 2, Ас 3 и Ас р25—67 выявляют в лизатах образцов неизменной слизистой желудка, плаценты и рака яичников белки с разной молекулярной массой. В лизатах образцов рака шейки матки сыворотки выявляют р95—115 и р130—150 (Ас 3 выявляет еще и р34—38). Реакция с р130—150 усиливается при добавлении Ас 2, истощенной экстрактом клеток НЕр-2 в 3М растворе хлорида калия, что, возможно, связано с присутствием в лизатах образцов рака шейки матки рецепторов либо молекул адгезии. Различия в выявлении белков кроличьей Ас р25—67 (р95—97) и мышшиной Ас р25—67 (р110—115) может объясняться тем, что кроличья Ас реагирует со зрелым белком (р95—97), а мышшиная — с частично процессированным предшественником или тем, что мышшиная Ас получена к другому эпитопу.

Истощение Ас 2 экстрактом клеток НЕр-2 в лизатах образцов неизменной слизистой желудка и плаценты происходит по р26. Методом иммуноблоттинга с помощью Ас 2 в лизатах образцов плаценты выявлен двойной р24, реакция с которым после обработки блотов истощенной Ас 2 полностью не исчезает. Ни Ас 3, ни Ас р25—67 не выявили этот белок в лизатах образцов неизменной слизистой желудка, плаценты, рака яичников и шейки матки. Показано, что кипячение и обработка 4% раствором 2 β -меркаптоэтанола приводили к исчезновению реакции кроличьей Ас с р95—97. По-видимому, в основе этой иммунной реакции лежат белковые, а не олигосахаридные структуры, и разрушение дисульфидных связей тоже отрицательно сказывается на иммунологической реактивности исследуемых Ас.

На фиксированных клетках НЕр-2 с помощью полученных Ас выявлена экспрессия р25, р39, р40—46 и р60, а с помощью МКА Д11 — макрофагального антигена (р140). С помощью МКА 1 в лизатах макрофагов, Т- и В-лимфоцитов здоровых доноров выявлена экспрессия р32—34 и р65—70. Таким образом, клетки НЕр-2 экспрессируют белки, свойственные клеткам ретикулоэндотелиальной системы. Предполагается, что Ас2, Ас 3, Ас р25—67 и МКА 1 выявляют либо белки CD3/TCR, мембранные иммуноглобулины (Sig), рецепторные комплексы SIgM-BCR, белки семейств классических Е- и Т-кадгеринов совместно с актинсвязывающими белками, либо муциноподобные белки (табл. 3) [5; 13—17; 19; 20].

Методом непрямой иммунофлюоресценции на парафиновых и криостатных срезах неизменной слизистой желудка выявлены р25, р40—46, р50, р60 и р67. Иммуногистохимическая картина, полученная с помощью Ас 2, Ас 3, Ас р25—67, очень похожа на картину, получаемую при выявлении муцинов разной степени зрелости. Полагают, что опухолевые клетки более интенсивно экспрессируют зрелый муцин, чем неопухолевые [17]. В связи с этим мы считаем, что необходимо продолжить данное исследование с целью уточнения локализации и характеристик белков (р25—67) и использования полученных данных для диагностики злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва Т. С. Характеристика клеток HeLa и HeLa-подобных клеток // Экспер. онкол. — 1993. — Т. 14. — С. 24—30.
2. Боброва Т. С., Чуев Ю. В. HeLa-ассоциированный антиген-2. Локализация в нормальных и опухолевых тканях // Экспер. онкол. — 1997. — Т. 19. — С. 129—133.
3. 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.
4. Боброва Т. С., Чуев Ю. В., Морозов В. А. Мышинные моноклональные антитела к HeLa-ассоциированному антигену: распределение антигена в лизатах нормальных и опухолевых тканей // Экспер. онкол. — 2000. — Т. 22. — С. 118—125.
5. Иванов Д. Б., Филиппова М. П., Ткачук В. А. Структура и функции классических кадгеринов // Биохимия. — 2001. — Т. 66, №10. — С. 1450—1464.
6. Bobrova T. S., Kryukova I. N., Chuev Yu. V. et al. Antigen shared by HeLa-like human cell line and gastric mucosa // Neoplasma. — 1991. — Vol. 33. — P. 313—322.
7. Bobrova T. S., Smirnov A. V. HeLa-associated antigen-2. I. Identification and properties // Exp. Oncol. — 1997. — Vol. 19. — P. 124—128.
8. Charalabopoulos K., Binolis J., Karkabounas S. Adhesion molecules in carcinogenesis // Exp. Oncol. — 2002. — Vol. 24. — P. 249—257.
9. Charalabopoulos K., Papalimneou V., Evangelou A. et al. Is the E-Cadherin downregulation observed in Helicobacter pylori infection associated with gastric cancer development? An additional element in the disease jigsaw // Exp. Oncol. — 2003. — Vol. 25. — P. 270—273.
10. Gupta S. K., Woda B. A. Ligand-induced association of surface immunoglobulin with the detergent insoluble cytoskeleton may involve alpha-actinin // J. Immunol. — 1988. — Vol. 140. — P. 176—182.
11. Laemmly U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T-4 // Nature. — 1970. — Vol. 227. — P. 680—685.
12. Leprince C., Draves K. E., Geahlen R. L. et al. CD22 associates with the human surface IgM-B-cell antigen receptor complex // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 3236—3240.
13. Leung E., Kanvar R. K., Kanvar J. R. et al. Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1 is expressed outside the endothelial lineage on fibroblasts and melanoma cells // Immunol. Cell Biol. — 2003. — Vol. 81, N 4. — P. 320—327.
14. Maenpaa A., Jaaskelainen J., Carpen O. et al. Expression of integrins and other adhesion molecules on NK cells; impact of IL-2 on short- and long-term cultures // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 53. — P. 850—855.
15. Oshima T., Pavlick K. P., Laroux F. S. et al. Regulation and distribution of MAdCAM-1 in endothelial cells in vitro // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P. 1096—1105.
16. Petrini M., Emerson D. L., Galbraith R. M. Linkage between surface immunoglobulin and cytoskeleton of lymphocytes may involve Gc protein // Nature. — 1983. — Vol. 306. — P. 73—78.
17. Reis C. A., David L., Nielsen P. A. et al. Immunohistochemical study of MUC5AC expression in human gastric carcinomas using a novel monoclonal antibody // Int. J. Cancer. — 1997. — Vol. 74. — P. 112—121.
18. Rudinskaya T. D., Poltoranina V. S., Baranov V. N. et al. D11, a novel monoclonal antibody specific for human mature macrophages and peripheral blood monocytes // Immunol. Letters. — 1992. — Vol. 33. — P. 1—7.
19. Sasaki M., Elrod J. W., Jordan P. et al. CYP450 dietary inhibitors attenuate TNF- α -stimulated endothelial molecule expression and leukocyte adhesion // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 1—17.
20. Suzuki M., Koseki H., Mizutani Y. et al. Expansion of murine T cells bearing a unique T cell receptor beta-chain in Friend virus-induced tumor in situ // J. Immunol. — 1992. — Vol. 148. — P. 2968—2973.

Поступила 15.02.2006

T. S. Bobrova, Yu. V. Chuev
IMMUNOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF TUMOR-ASSOCIATED PROTEINS IN PATIENTS WITH OVARIAN, CERVICAL OR GASTRIC CANCERS USING IMMUNE SERA AND MONOCLONAL ANTIBODIES

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

Study of tumor-associated proteins was performed in tissue specimens from patients with ovarian, cervical or gastric cancers, and in intact gastric mucosa and placenta. The study involved immunoblotting and immunohistochemistry using monoclonal antibody 1 and antisera 2 and 3 to HEP-2 cell (laryngeal cancer) proteins and normal gastric mucosa respectively, and antiserum p25—67 to HEP-2 cell individual proteins. Proteins of different molecular weight were discovered in placental and intact gastric mucosal lysates using antisera 2, 3 and p25—67; p95—115 was found in cervical cancer lysates using rabbit antiserum p25—67, and p130—150 was found using antiserum 2 depleted with HEP-2 extract in 3M potassium chloride. Antiserum 2 depletion of p26, p24, p93 and p130 was found in placental and intact gastric mucosal lysates. Increased fluorescence was found in apical cell portion after treatment of some intact gastric mucosal specimens with the same antiserum. Monoclonal antibody D11 was used to discover macrophagal antigen (p140) expression on HEP-2, and antibody 1 helped to find p32—34 and p65—70 in lysates of macrophages, T- and B-lymphocytes from healthy donors. Immunohistochemical study using antiserum p25—67 discovered p25, p50, p60 and p67 expression in intact gastric mucosa. Antisera 2 and 3, rabbit antiserum p25—67 and monoclonal antibody 1 are thought to recognize CD3/TCR complexes, membrane immunoglobulins (SIg), SIgM-BCR, classical proteins from the E- and T-cadherin family together with antibodying proteins or mucin-like proteins. We think it reasonable to continue this study to define more accurately location and characteristics of proteins as well as to assess potential use of these findings in tumor diagnosis.

Key words: tumor-associated proteins, immunoblotting, immunohistochemical study.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М. И. Давыдов¹, Д. В. Комов¹, А. М. Лотоков¹, И. Г. Комаров¹, А. П. Лескин²
НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

¹ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Егорьевская центральная районная больница, Егорьевск, Московская обл.

Проанализирована медицинская помощь, оказанная 1022 больным осложненным раком желудка, экстренно госпитализированным в городские клинические больницы г. Москвы, течение болезни у которых осложнилось кровотечением, декомпенсированным стенозом или перфорацией. Оперировано 47,6% госпитализированных больных, только 22,7% — экстренно. Приведены данные о характере проведенного лечения, об осложнениях, его непосредственных и отдаленных результатах.

Ключевые слова: рак желудка, осложнения, экстренная хирургия.

Рак желудка продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости злокачественными опухолями. Ежегодно в мире регистрируется почти 800 000 новых случаев заболевания и 628 000 смертей от него. В Москве ежегодно выявляют 3000—3200 первичных больных, а в структуре заболеваемости и смертности злокачественные опухоли желудка остаются на 2-м месте [1]. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости, смертность от рака желудка остается очень высокой и не позволяет считать проблему решенной. В 2000 г. из числа впервые выявленных больных III—IV стадии диагностированы у 74%, а 56,9% погибли в течение 1-го года наблюдения [4].

Течение рака желудка у ряда больных усугубляется развитием острых осложнений: стеноза, перфорации или кровотечения из опухоли, что в 40—60% случаев требует экстренной госпитализации в хирургические стационары лечебно-профилактических учреждений [2]. Перфорация встречается у 1,8% больных раком желудка и составляет 14% всех перфораций этого органа [7]. Кровотечение — самое частое осложнение рака желудка [3]. Сочетание обоих осложнений значительно ухудшает прогноз [5]. Лечение этих больных представляет собой одну из наиболее сложных задач современной онкохирургии [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на изучении результатов лечения 1022 больных осложненным раком желудка, экстренно

госпитализированных и получавших лечение в городских клинических больницах г. Москвы в 1997—1999 гг. Результаты обрабатывали с помощью специально разработанного кодификатора, содержащего более 500 признаков и использующего язык программирования «Delfi» для аналитической компьютерной программы «Seagate Crystal Reports 7». Всемирно известная программа «Cr-7» позволяет провести количественный и качественный анализ и сопоставить разные группы признаков, а также составить таблицы и построить графики. Отдаленные результаты лечения получены из архивов городских онкологических диспансеров (85,5%) или рассчитывались по таблицам дожития по методу Каплана—Мейера.

Основными критериями оценки являлись хирургическая активность, сроки и объем вмешательств, непосредственные и отдаленные результаты лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота различных осложнений рака желудка представлена в табл. 1.

Среди экстренно госпитализированных больных преобладали мужчины — 549 (53,8%). Женщин было 473 (46,2%). Медиана возраста больных составила 69,3 года (27—89 лет). Старше 60 лет было 646 (63,2%) больных.

Рак проксимального отдела диагностирован у 101 (9,9%), тела желудка — у 185 (18,1%), антрального отдела — у 297 (29,0%), субтотальное поражение — у 281 (27,5%), тотальное поражение — у 154 (15,1%), рак резецированного желудка — у 4 (0,4%) больных. Анализ локализации первичной опухоли проведен только для экстренно госпитализированных больных с осложненным раком желудка.

Таблица 1
Осложнения рака желудка

Осложнения	Абс.	%
Декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка	431	42,1
Кровотечение	551	53,9
Перфорация	40	4,0
Всего	1022	100,0%

Стадию заболевания определяли в основном по 4-стадийной классификации и редко по Международной классификации TNM. Это требовало дополнительного анализа интраоперационного материала, гистологических заключений, данных эндоскопического и рентгенологических исследований. В целом дооперационная диагностика стадии заболевания находилась на довольно низком уровне, что накладывало отпечаток на выбор тактики лечения. Понятно, что стадии диагностировали на основании клинической картины и интраоперационных находок. Данные о запущенности опухолевого процесса не подтверждались результатами морфологического исследования, поэтому за достоверность этих результатов поручиться трудно.

Анализ показал, что 531 (52,0%) больной госпитализирован в курабельной стадии, когда возможно выполнение радикальной операции. У 491 (48,0%) больного была IV стадия заболевания, которая предполагает возможность как проведения радикальных комбинированных операций с резекцией печени (10,3%) или поджелудочной железы (7,6%), так и комплексного лечения с выполнением паллиативных или симптоматических операций при диссеминации опухолевого процесса. Таким образом, 674 (66,0%) пациентам было можно провести комбинированное или комплексное лечение с хирургическим вмешательством в объеме радикальной или паллиативной резекции.

Сроки госпитализации с момента возникновения осложнения определяли со слов больных, т. е. субъективно. В течение суток за медицинской помощью обратились 170 (16,6%) пациентов, на 2-е сутки — 118 (11,6%), на 3-и — 312 (30,5%). Оставшиеся 41,3% пациентов госпитализированы начиная с 4-х суток развития осложнения.

Алгоритм обследования и сроки подготовки к операции в целом отвечали сегодняшним требованиям. В плане обследования наряду с общеклиническими и обязательными инструментальными (рентгенография, эндоскопическое исследование, УЗИ) исследованиями встречалась диагностическая лапароскопия. Однако обращает на себя внимание чрезвычайно низкая частота дооперационной верификации диагноза. Это относится в первую очередь к самой тяжелой категории больных с

кровоотечением и перфорацией. Отсутствие морфологической верификации диагноза не влияло на выбор метода лечения.

При анализе тактики лечения получены неожиданные результаты. Консервативное лечение проведено 535 (52,4%) больным, прооперированы 487 (47,6%), т. е. первичная хирургическая активность оказалась значительно ниже расчетной (табл. 2). Как следует из таблицы, наименьшая хирургическая активность наблюдалась при кровотечении (менее 40% экстренно госпитализированных больных) и наибольшая (97,5%) при перфорации опухоли желудка.

Одной из важнейших характеристик экстренной хирургической активности является зависимость объема вмешательства от сроков его проведения с момента госпитализации. Очевидно, что эта характеристика зависит от трактовки понятия «экстренность операции». Большинство операций, выполненных в 1-е сутки, были симптоматическими. Из 78 (33,6%) больных, экстренно оперированных в сроки до 24 ч с момента поступления, только 9 (11,8%) пациентам выполнены радикальные вмешательства, из 57 (24,6%) больных, экстренно оперированных на 2-е сутки, — 14 (24,0%), из 97 (41,8%) больных, экстренно оперированных на 3-и сутки, — 36 (37,2%). Суждения о радикальности экстренных операций были несколько условными и основывались в основном на анализе протоколов операций. Это связано в первую очередь со скудостью гистологических заключений, далеко не всегда позволяющих судить о глубине инвазии и степени дифференцировки опухоли, состоянии краев резекции и регионарных лимфатических узлов.

Плановые хирургические вмешательства проведены 255 пациентам. Все они были госпитализированы в экстренном порядке, но лечебные мероприятия позволили отсрочить вмешательство и выполнить его после подготовки. В результате 194 (75,9%) больным проведены радикальные и 61 (24,1%) — нерадикальные вмешательства ($p < 0,05$).

Таблица 2
Методы лечения экстренно госпитализированных больных^a

Осложнения	n	Консервативное лечение	Хирургическое лечение	
			плановое	экстренное
Декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка	431	198 (45,9)	151 (35,1)	82 (19,0)
Кровотечение	551	336 (60,0)	104 (18,9)	111 (20,1)
Перфорация	40	1 (2,5)	0 (0)	39 (97,5)
Всего	1022	535 (52,4)	255 (25,0)	232 (22,6)

^aВ скобках указаны проценты.

Анализ историй болезни 232 (43,4%) экстренно оперированных больных показал, что радикальное лечение получили 64 (27,4%), а нерадикальное — 168 (72,6%) пациентов ($p < 0,05$). При кровотечении радикальное хирургическое лечение проведено 31 (28,2%) из 111 больных, при перфорации опухоли — 5 (12,8%) из 39.

При радикальном хирургическом вмешательстве чаще всего выполняли субтотальную резекцию желудка (54,3% больных), при симптоматическом — накладывали гастроэнтероанастомозы (62,0%).

Средняя продолжительность госпитализации больных составила 23,6 дня. Однако если при консервативном лечении этот показатель составлял 8,4 дня, то при хирургическом — 21,5 дня, а при плановых операциях — 30,9 дня.

Хирургические осложнения наблюдались у 56 (23,8%) оперированных пациентов. После плановых операций чаще всего возникало нагноение послеоперационной раны (18 больных, 32,1%), после экстренных — несостоятельность швов анастомоза (13 больных, 23,2%). Повторные операции при первичной госпитализации были связаны чаще всего со вскрытием и с дренированием внутрибрюшных абсцессов и эвентрацией.

Нами проанализирована также внутрибольничная летальность. Выявлено, что умерли 226 (22,1%) экстренно госпитализированных пациентов. Среди неоперированных больных летальность наступила у 129 (24,1%). Она была максимальной у больных с кровотечением из распадающейся опухоли (72,0% умерших неоперированных больных). Интересно, что случаев интраоперационной летальности не отмечено. Понятно, что наиболее тяжелых больных либо не оперируют вовсе, либо им проводят минимальные вмешательства. Однако при кровотечении или перфорации опухоли такая тактика себя не оправдывает. Повторное кровотечение или дальнейший распад опухоли неизбежно ведут к гибели больного (табл. 3).

При плановых вмешательствах послеоперационная летальность несколько выше общестатистической. У экстренно оперированных больных было наибольшее число симптоматических операций (51,3%). При этом наблю-

далась наиболее высокая смертность (38,1%). После экзоплоративных операций послеоперационная летальность составляла 30,5%, после радикальных — 20,3%.

Изучение отдаленных результатов показало, что 3-летняя общая выживаемость экстренно оперированных больных осложненным раком желудка не превышает 8%, а оперированных в плановом порядке — 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения больных раком желудка, осложненного стенозом, кровотечением, дисфагией и перфорацией, экстренно госпитализированных в лечебно-профилактические учреждения общего профиля, с онкологических позиций остаются малоудовлетворительными. Высокая частота отказов от хирургического лечения в пользу консервативного, обусловленных возрастом, состоянием больного или субъективными факторами, приводит к высокой смертности в течение 1-го года.

Непосредственные результаты планового хирургического лечения экстренно госпитализированных больных, проводимого в условиях хирургических стационаров лечебно-профилактических учреждений, являются удовлетворительными, но отдаленные — оставляют желать лучшего.

Экстренная хирургия — самый тяжелый компонент лечения больных осложненным раком желудка. Отказ от выполнения радикальной операции и ограничение объема вмешательства позволяет снизить послеоперационную летальность, но малоперспективен с позиции отдаленных результатов лечения.

При осложненном раке желудка экстренная операция должна проводиться в 1-е сутки, и желательно, чтобы она была радикальной. Неизбежный риск радикальных вмешательств оправдан тем, что устраняется источник осложнения и это дает шанс и больному, и врачу. Оперировавший хирург должен в полном объеме владеть необходимым арсеналом операций, а хирургическая тактика должна определяться состоянием больного, а не субъективными факторами.

Необходима специальная подготовка специалистов по экстренной хирургии в онкологии, поскольку она имеет свои особенности и сильно отличается как от экстренной хирургии, так и от плановых онкологических вмешательств.

Для улучшения результатов лечения больных осложненными опухолями органов желудочно-кишечного тракта наряду с разработкой новых методик лечения необходимы некоторые организационные мероприятия.

1. В хирургических отделениях скоромощных больниц онкологических больных следует оперировать только в 1-е сутки. В дальнейшем их необходимо переводить в специализированные онкологические отделения или онкологические стационары. Если состояние больного не позволяет осуществить перевод, дальнейшее пребывание и лечение в общехирургическом стационаре

Таблица 3

Исход разных методов лечения^a

Исход	n	Лечение		
		консервативное	хирургическое	
			плановое	экстренное
Летальный исход	226	129 (24,1)	23 (9,0)	74 (31,9)
Выписано	796	406 (75,9)	232 (91,0)	158 (68,1)
Всего	1022	535 (52,4)	255 (25,0)	232 (22,6)

^a В скобках указаны проценты.

должны быть строго обоснованными. Это не только разгрузит хирургические койки, но и позволит онкологическим больным с самого начала получать надлежащую медицинскую помощь.

2. В специализированных онкологических стационарах необходимо организовать ургентную хирургическую службу для больных, переводимых из общелечебных стационаров. Возможность выполнения неотложных операций позволит онкологам как можно раньше начинать комбинированное и комплексное лечение и значительно повысит хирургическую активность отделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М.: МИА, 2002. — С. 95—97, 223—224.

2. Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. — М.: Медицина, 1986.

3. Твертумова Л. Ф., Утешев Н. С., Пахомова Г. В. Кровотокающий рак желудка — проблема неотложной хирургии // Матер. Междунар. хир. конгр. «Актуальные проблемы современной хирургии», Москва, 22—25 февраля 2003 г. — С. 154.

4. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. и др. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. // Рос. онкол. журн. — 2002. — №1. — С. 35—39.

5. Kasakura Y., Ajani J. A., Mochizuki F. et al. Outcomes after emergency surgery for gastric perforation or severe bleeding in patients with gastric cancer // J. Surg. Oncol. — 2002. — Vol. 80, N 4. — P. 181—185.

6. Kumagai K. Oncologic emergencies in gastric cancer patients // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 2004. — Vol. 105, N 4. — P. 281—285.

7. Lehnert T., Buhl K., Dueck M. et al. Two-stage radical gastrectomy for perforated gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 26, N 8. — P. 780—784.

Поступила 01.08.2006

M. I. Davydov¹, D. V. Komov¹, A. M. Lotokov¹, I. G. Komarov¹, A. P. Leskin²
EMERGENCY CARE IN PATIENTS WITH COMPLICATED GASTRIC CANCER

¹ Clinical Oncology Research Institute,

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

² Egorievsk Central Regional Hospital, Egorievsk, Moscow Region

Medical care was analyzed in 1022 cases with gastric cancer complicated by bleeding, decompensated stenosis and perforation following emergency hospitalization to Moscow clinics. Surgery was performed in 47.6% of the patients, emergency surgery was given to 22.7% only. The paper presents data about the treatment, complications, immediate and follow-up outcomes.

Key words: gastric cancer, complications, emergency surgery.

К. С. Курилов¹, О. В. Жаркова¹, Е. Б. Миронова², Г. К. Жерлов², В. А. Хайленко³,
Л. В. Демидов³, Т. А. Кузнецова¹, А. В. Сизинцев¹, С. В. Стражев⁴, В. В. Карасева⁵

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово

² НИИ гастроэнтерологии Сибирского государственного
медицинского университета, Томск

³ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

⁴ Городской онкологический диспансер, Москва

⁵ Компания «Эли Лилли Восток С. А.», Москва

Изучена эффективность трех режимов химиотерапии диссеминированного колоректального рака. В исследование включено 99 больных. Показано, что комбинация оксалиплатина и капецитабина характеризуется лучшими непосредственными и отдаленными результатами по сравнению с комбинациями оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция и фторурацил + фолинат кальция. Общий эффект в группе больных, получавших оксалиплатин и капецитабин, составил 45,5±8,6%, 2-летняя выживаемость — 19,1%. В группе больных, получавших оксалиплатин, фторурацил и фолинат кальция, эти показатели составили 40,6±8,7 и 16,3% соответственно. При применении комбинации фторурацила и фолината кальция эффективность составила 20,6%, 2-летняя выживаемость — 7,1%. Различия в выживаемости между группами получавших и не получавших оксалиплатин оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Комбинация оксалиплатина и капецитабина отличалась приемлемой и управляемой токсичностью. Ее применение не требовало редукции доз.

Ключевые слова: диссеминированный колоректальный рак, химиотерапия, оксалиплатин, капецитабин, фторурацил, фолинат кальция.

Проблема колоректального рака является актуальной из-за высокой заболеваемости и значительной смертности как в России, так и в других развитых странах мира. Ежегодно в мире регистрируется около 800 000 больных колоректальным раком и около 400 000 смертей от этого заболевания [1; 7]. В 2004 г. в России выявлено более 47 000 новых случаев колоректального рака. Поскольку контингент больных диссеминированным колоректальным раком складывается из пациентов с впервые выявленным заболеванием IV стадии, а также больных с заболеванием I—III стадий, у которых в разные сроки после радикального лечения возникли рецидивы и отдаленные метастазы, основным методом лечения данной группы больных является химиотерапия [2].

Несмотря на достаточный мировой опыт лекарственного лечения диссеминированного колоректального рака, эта проблема клинической онкологии остается далекой от решения. Она ставит в тупик как практических врачей, так и исследователей. Этим во многом объясня-

ется обилие разных подходов к лечению и применяемых комбинаций химиотерапии. Поиски новых эффективных препаратов и режимов химиотерапии позволяют надеяться на улучшение качества жизни больных диссеминированным колоректальным раком, а также непосредственных и отдаленных результатов лечения. Его целью является сдерживание опухолевого процесса.

Колоректальный рак — относительно резистентная к воздействию цитостатиков опухоль. С начала 60-х гг. XX в., когда в клиническую практику вошли фторурацил и тегафур — антиметаболиты из группы фторпиримидинов, результаты лечения диссеминированного колоректального рака оставались неутешительными. Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолината кальция позволила несколько увеличить их противоопухолевую активность. Однако эффективность химиотерапии не превышала 20—30%, при этом полных регрессий добиться практически не удавалось, а продолжительность частичных регрессий, как правило, не превышала 4—6 мес [2].

Одной из причин неудач химиотерапии может быть как первичная, так и приобретенная резистентность опухолевых клеток к цитостатикам. С учетом паллиативного характера химиотерапии при диссеминированном колоректальном раке особое значение придается изучению качества жизни больных, т. е. симптоматическому

эффекту лечения. Успехи химиотерапии диссеминированного колоректального рака последних лет связаны с внедрением в клиническую практику новых антиметаболитов: урацила / тегафура (этот препарат, как и тегафур, при приеме внутрь создает постоянную сывороточную концентрацию фторурацила), капецитабина (в опухолевой ткани трансформируется во фторурацил) и ралитрексада (ингибитор тимидилатсинтазы). Особенно важным было обнаружение активности при колоректальном раке препаратов с оригинальным механизмом действия: иринотекана (ингибитора топоизомеразы I) и оксалиплатина (производного платины третьего поколения) [6; 8]. Применение этих препаратов в монорежиме, а также создание на их базе новых лекарственных комбинаций позволяет расширить возможности химиотерапии диссеминированного колоректального рака [3—5; 9].

С целью повышения эффективности лекарственного лечения диссеминированного колоректального рака авторы модифицировали режим введения комбинации оксалиплатина и капецитабина (первый режим). Он отличается тем, что оксалиплатин вводят в 1, 8 и 15-й дни лечения, что позволяет увеличить курсовую дозу препарата, а капецитабин создает эффект пролонгированного введения цитостатиков. Этот режим выглядит следующим образом: оксалиплатин, 50 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни; капецитабин, 2500 мг/м² внутрь в 1—14-й дни. Лечение по этой программе получили 33 больных. Второй режим включал три препарата: оксалиплатин, 100 мг/м² в/в в течение 3 ч в 1-й день; фторурацил, 500 мг/м² в/в в течение 3 ч в 1—5-й дни; фолинат кальция, 20 мг/м² в 1—5-й дни за 1 ч до введения фторурацила. Введение фолината кальция за 1 ч до инфузии фторурацила обеспечивает биохимическую модуляцию действия последнего и обеспечивает синергизм этих препаратов. Лечение по данной схеме получили 32 больных. Контрольная группа (34 больных) получала фторурацил, 425 мг/м² в/в струйно в 1—5-й дни, и фолинат кальция, 20 мг/м² в 1—5-й дни за 1 ч до введения фторурацила. При использовании всех программ курсы лечения повторяли каждые 4 нед.

Группы больных были идентичны по основным прогностическим факторам: полу, возрасту, состоянию до лечения (табл. 1). В табл. 2 представлена распространенность опухоли к началу лечения в исследуемых группах. Чаще всего отмечали метастатическое поражение печени, забрюшинных лимфатических узлов и брюшины, реже рецидивы, метастазы в легких и яичниках.

В нашем исследовании большая часть пациентов во всех трех исследуемых группах (54 больных, 54,5%) перед лечением имели первично диссеминированный колоректальный рак, в связи с чем хирургическое лечение им не проводили либо накладывали стомы или обходные анастомозы по поводу толстокишечной непроходимости. У 25 (25,3%) больных наблюдалось прогрессирование заболевания после выполненных ранее хирургических вмешательств. Необходимо отметить, что 20 (20,2%) боль-

Таблица 1
Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от основных прогностических факторов и режимов химиотерапии^a

Признак	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Пол			
мужской	19 (57,6±8,6)	22 (68,8±8,2)	21 (61,8±8,3)
женский	14 (42,4±8,6)	10 (31,3±8,2)	13 (38,2±8,3)
Возраст, годы			
30—39	3 (9,1±5,0)	3 (9,4±5,2)	2 (5,9±4,0)
40—49	8 (24,2±7,5)	7 (21,9±7,3)	10 (29,4±7,8)
50—59	13 (39,4±8,5)	14 (43,8±8,8)	12 (35,3±8,2)
60—69	9 (27,3±7,8)	8 (25,0±7,7)	10 (29,4±7,8)
Общее состояние перед лечением			
0 степени	19 (57,6±8,6)	17 (53,1±8,8)	16 (47,1±8,6)
I степени	11 (33,3±8,2)	11 (34,4±8,4)	14 (41,2±8,4)
II степени	3 (9,1±5,0)	4 (12,5±5,8)	4 (11,8±5,5)
Выраженность боли по шкале вербальных оценок, баллы			
0 (нет боли)	9 (27,3±7,8)	8 (25,0±7,7)	10 (29,4±7,8)
1 (умеренная боль)	20 (60,6±8,6)	19 (59,4±8,7)	19 (55,9±8,5)
2 (сильная боль)	4 (12,1±4,4)	5 (15,6±6,4)	5 (14,7±6,1)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

ным первично диссеминированным колоректальным раком на первом этапе комплексного лечения выполнили паллиативные резекции толстой кишки разного объема (табл. 3).

До начала лечения морфологическая верификация диагноза получена у всех больных. В табл. 4 представлено распределение больных в зависимости от морфологического варианта опухоли. Обращает на себя внимание преобладание во всех трех группах больных с аденокарциномой ободочной кишки разной степени дифферен-

Таблица 2

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от распространенности опухоли и режимов химиотерапии^a

Локализация метастазов	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Печень	9 (27,3±7,5)	8 (25,0±7,7)	8 (23,5±7,3)
Забрюшинные лимфатические узлы	11 (33,3±8,1)	10 (31,3±8,2)	11 (32,4±8,0)
Брюшина	8 (24,2±7,5)	9 (28,1±7,9)	8 (23,5±7,3)
Легкие	1 (3,0)	—	1 (2,9)
Яичники	3 (9,1±5,0)	2 (6,3±4,3)	2 (5,9±4,0)
Рецидив	4 (12,1±5,7)	2 (6,2±4,3)	5 (14,7±6,1)
Прогрессирование первичной опухоли после наложения стом или обходных анастомозов	18 (54,6±8,7)	19 (59,4±8,7)	17 (50,0±8,6)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

цировок. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по этому признаку не было.

Эффективность лечения всех больных оценивали в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных после каждого 3-го курса химиотерапии (табл. 5).

Общий эффект в группе получавших оксалиплатин и капецитабин составил 45,5±8,6% (15 больных), из них полной регрессии удалось добиться у 4 пациентов (12,1±5,6%). Эффективность комбинации оксалиплатина, фторурацила и фолината кальция составила 40,6±8,7%, частота полных регрессий — 9,4±5,1%. В группе получавших фторурацил и фолинат кальция полных регрессий не было, частота частичных регрессий составила 20,6±7,0%.

Двухлетняя выживаемость в группах больных, получавших оксалиплатин и капецитабин, оксалиплатин, фторурацил и фолинат кальция, а также фторурацил и фолинат кальция, составила 19,1; 16,3 и 7,1% соответственно (рис. 1). Различия в выживаемости больных, получавших и не получавших оксалиплатин, оказались статистически значимыми (p < 0,05).

Оценку токсичности выполняли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового союза (табл. 6). В спектре токсичности преобладали гематологические осложнения (нейтропения, тромбоцитопения,

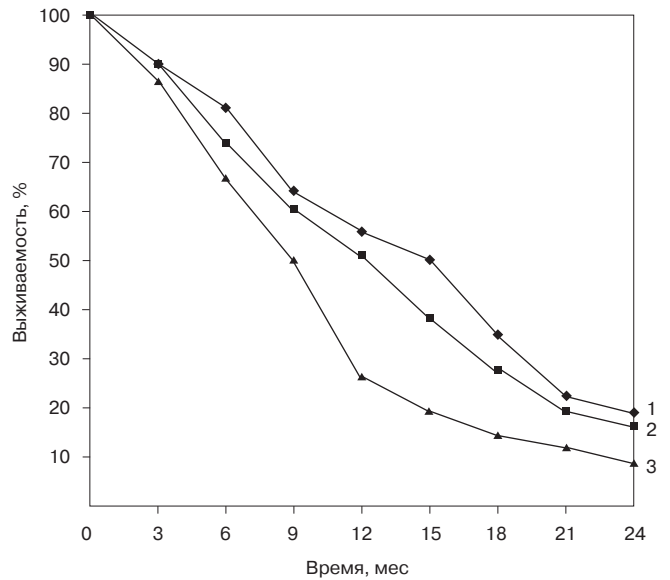


Рисунок 1. Двухлетняя общая выживаемость больных в зависимости от режимов химиотерапии.

1 — оксалиплатин + капецитабин; 2 — оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция; 3 — фторурацил + фолинат кальция.

анемия), гастроэнтерологические (тошнота и рвота II степени, диарея II степени), ладонно-подошвенный синдром I—II степени. Ладонно-подошвенный синдром, самопроизвольно регрессировавший после окончания лечения, преобладал в группе больных, получавших капецитабин, полинейропатия — в группах больных, получавших оксалиплатин, диарея, тошнота, рвота и анорексия — в группе больных, получавших фторурацил и фолинат кальция. У пациенток, получавших оксалиплатин и капецитабин, мы наблюдали парестезию периоральной области, симптомы которой усиливались на холоде и уменьшались в

Таблица 3

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от предшествующего хирургического лечения и режимов химиотерапии^a

Предшествующее хирургическое лечение	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Радикальное хирургическое лечение	8 (24,2±7,5)	8 (25,0±7,7)	9 (26,5±7,6)
Паллиативные резекции	7 (21,2±7,1)	5 (15,6±6,4)	8 (23,5±7,3)
Не было, наложение стом или обходных анастомозов	18 (54,6±8,7)	19 (59,4±8,7)	17 (50,0±8,6)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

Таблица 4

Распределение больных диссеминированным колоректальным раком в зависимости от морфологических вариантов опухоли и режимов химиотерапии^а

Морфологический вариант опухоли	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Аденокарцинома ободочной кишки			
высокодифференцированная	9 (27,3±7,5)	7 (21,9±7,3)	8 (23,5±7,3)
умереннодифференцированная	7 (21,2±7,1)	5 (15,6±6,4)	8 (23,5±7,3)
низкодифференцированная	6 (18,2±6,7)	7 (21,9±7,3)	5 (14,7±6,1)
Аденокарцинома прямой кишки			
высокодифференцированная	5 (15,2±6,2)	6 (18,7±6,9)	5 (14,7±6,1)
умереннодифференцированная	3 (9,1±5,0)	4 (12,5±5,8)	3 (8,8±4,9)
низкодифференцированная	3 (9,1±5,0)	3 (9,4±5,2)	5 (14,7±6,1)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^а В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

промежутках между циклами химиотерапии. Токсичность была прогнозируемой, управляемой и не требовала ни отсрочки лечения, ни редукции доз.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и умеренную токсичность комбинаций оксалиплатина и капецитабина, а также оксалиплатина,

Таблица 5

Непосредственные результаты лечения^а

Эффект	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Полная регрессия	4 (12,1±5,7)	3 (9,4±5,2)	—
Частичная регрессия	11 (33,3±8,2)	10 (31,3±8,2)	7 (20,6±6,9)
Стабилизация	12 (36,4±8,4)	11 (34,4±8,4)	13 (38,2±8,3)
Прогрессирование	6 (18,2±6,7)	8 (25,0±7,7)	14 (41,2±8,4)
Всего	33 (100,0)	32 (100,0)	34 (100,0)

^а В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

Таблица 6

Побочные эффекты лечения^а

Токсичность	Степень	Оксалиплатин + капецитабин	Оксалиплатин + фторурацил + фолинат кальция	Фторурацил + фолинат кальция
Гематологическая	нейтропения	I—II 31 (22,8±3,6) III—IV 11 (8,1±2,3)	25 (18,1±3,3)	17 (11,6±2,6) 4 (2,7±1,3)
	анемия	I—II 8 (5,9±2,0)	6 (4,3±1,7)	4 (2,7±1,3)
	тромбоцитопения	I—II 6 (4,4±1,8)	3 (2,2±1,2)	—
	Желудочно-кишечная	активность трансаминаз	I—II 6 (4,4±1,8)	4 (2,9±1,4)
тошнота и рвота	I—II 14 (10,3±2,6)	13 (9,4±2,5)	11 (7,5±2,2)	
	III—IV 6 (4,4±1,8)	3 (2,2±1,2)	2 (1,4±1,0)	
диарея	I—II 7 (5,1±1,9)	13 (9,4±2,5)	6 (4,1±1,6)	
стоматит	I—II 13 (9,6±2,5)	11 (8,0±2,3)	5 (3,4±1,5)	
	III—IV 3 (2,2±1,3)	4 (2,9±1,4)	2 (1,4±1,0)	
Полинейропатия	I—II 24 (17,6±3,3)	19 (13,8±2,9)	2 (1,4±1,0)	
Поражение кожи	ладонно-подошвенный синдром	I—II 33 (24,3±3,7)	3 (2,2±1,2)	—
	алопеция	I—II 19 (14,0±3,0)	14 (10,1±2,6)	3 (2,0±1,2)
Всего курсов	—	136	138	147

^а В таблице приведено число больных, в скобках — среднее и стандартная ошибка среднего, выраженные в процентах.

фторурацила и фолината кальция при диссеминированном колоректальном раке, что позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И., Ушакова Т. И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Совр. онкол. — 2001. — Т. 3, №4. — С. 141—145.
2. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. — М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003. — 264 с.
3. Arkenau H., Schmoll H., Kubicka S. et al. Infusional 5-fluorouracil / folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of the safety and efficacy analysis // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 247s.

4. *Borner M. M., Mueller S., Roth A. et al.* Phase II Study of Capecitabine (CAP) + Oxaliplatin (OXA) in First Line and Second Line Treatment of Advanced or Metastatic Colorectal Cancer (ACC) // Proc. ASCO. — 2001. — Vol. 20. — Abstr. 546.

5. *Ducreux M., Adenis A., Bennouna J. et al.* Phase III, randomized, open-label study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/ LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): findings from an interim safety analysis // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 270s.

6. *Feliu J., Salud A., Escudero P. et al.* Irinotecan plus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a phase II study //

Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90, N 8. — P. 1502—1507.

7. *Jemal A., Murray T., Ward E. et al.* Cancer statistics, 2005 // C. A. Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 10—30.

8. *Lievre A., Mitry E.* Chemotherapy for colorectal cancers // J. Chir. (Paris). — 2003. — Vol. 140, N 1. — P. 52—55.

9. *Schull B., Kornek G. V., Schmid K. et al.* Second-Line Treatment of Advanced Colorectal Cancer with a Biweekly Oxaliplatin plus Irinotecan Combination Regimen // Onkologie. — 2002. — Vol. 25, N 4. — P. 358—362.

Поступила 01.08.2006

*K. S. Kurilov¹, O. V. Zharkova¹, E. B. Mironova², G. K. Zherlov², V. A. Khailenko³,
L. V. Demidov³, T. A. Kuznetsova¹, A. V. Sizintsev¹, S. V. Strazhev⁴, V. V. Karaseva⁵*

NEW THERAPIES FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

¹ *Regional Cancer Clinic, Kemerovo*

² *Gastroenterology Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk*

³ *Clinical Oncology Research Institute,*

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

⁴ *Municipal Cancer Clinic, Moscow*

⁵ *Eli Lilly East S.A., Moscow*

Efficacy of three chemotherapy regimens was studied in 99 patients with metastatic colorectal cancer. Patients receiving oxaliplatin plus capecitabine combination demonstrated better immediate and follow-up results than those receiving oxaliplatin + fluorouracil + folinic acid or fluorouracil + folinic acid regimens. Overall response and 2-year survival rates were $45.5 \pm 8.6\%$ and 19.1% respectively in oxaliplatin plus capecitabine group versus $40.6 \pm 8.7\%$ and 16.3% respectively in the fluorouracil + folinic acid group. Differences in survival rates between groups with vs without oxaliplatin were statistically significant ($p < 0.05$). Toxicity of oxaliplatin plus capecitabine combination was considered acceptable and manageable. No dose reduction was required.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, oxaliplatin, capecitabine, fluorouracil, folinic acid.

А. В. Налбандян, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

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

Прогноз при раке тела матки и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания, определенной на основании интраоперационных находок и результатов гистологического исследования. Факторами неблагоприятного прогноза, статистически достоверно влияющими на отдаленные результаты лечения больных раком тела матки I—III клинических стадий, являются стадия, возраст, глубина инвазии миометрия, степень дифференцировки и размер опухоли, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, диссеминации и лимфогенных метастазов. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный фактор прогноза при раке тела матки ранних стадий.

Ключевые слова: рак тела матки, факторы прогноза, лимфогенные метастазы, отдаленные результаты лечения, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

Результаты лечения опровергают традиционное представление о благоприятном клиническом течении рака тела матки (РТМ). Так, 5-летняя общая выживаемость больных РТМ I и II стадий составляет 82 и 65% соответственно, а прогрессирование возникает у 25% больных, лечившихся по поводу РТМ ранних стадий [5].

В мире РТМ занимает 4-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и 7-е место в структуре смертности от них. РТМ чаще встречается у женщин в пре- и постменопаузе (75%), однако в последние годы отмечается тенденция омоложения больных РТМ. Значительные темпы прироста заболеваемости РТМ отмечаются в возрастных группах 40—49 (на 12,3%) и 50—56 лет (на 15,6%) [2].

Прогноз при РТМ и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания, определенной на основании интраоперационных находок и результатов гистологического исследования [3]. При этом учитываются глубина инвазии миометрия, состояние придатков и шейки матки, результаты ревизии брюшной полости и малого таза, биопсии всех подозрительных объемных образований и увеличенных тазовых и парааортальных лимфатических узлов [1]. Данные предоперационного обследования и установленная на этом основании клиническая стадия не совпадают с операционными находками и результатами гистологического исследования у 51% больных РТМ [4]. Таким образом, при РТМ оптимальным является определение морфологической стадии заболевания.

Риск метастазов РТМ в регионарных лимфатических узлах, а также прогрессирования болезни определяется в

первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия. Неблагоприятными факторами прогноза при РТМ являются наличие раковых эмболов в лимфатических щелях, переход опухоли на перешеек или шейку матки, отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, большая первичная опухоль, наличие мутаций K-ras, суперэкспрессия ERBB2 и p53 [6]. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный фактор прогноза при РТМ ранних стадий.

Длительное время ведутся научные споры об объемах хирургических вмешательств при РТМ. Эта проблема имеет два аспекта: целесообразность расширения их объема с учетом особенностей лимфогенного метастазирования и возможность выполнения расширенных операций у больных, обычно страдающих выраженными эндокринно-обменными нарушениями и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Существуют разные методики визуальной и морфологической оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ: УЗИ, пальпация и биопсия увеличенных лимфатических узлов, биопсия одного увеличенного лимфатического узла, селективная и тотальная лимфаденэктомия. К сожалению, до сих пор нет единых рекомендаций FIGO по определению морфологической стадии РТМ.

С учетом изложенного целью проведенного исследования являлось изучение эффективности трех методик комбинированного лечения РТМ, выявление факторов прогноза и разработка научно обоснованных рекомендаций по выполнению расширенных операций при РТМ.

В исследование включены 395 больных РТМ IA—III стадий в возрасте 30—89 лет, которым проведено лечение в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1995 по 2005 г. Диагноз у всех пациенток установлен впервые на основании результатов гистологического исследования.

Средний возраст пациенток составил $60,4 \pm 0,5$ года: 15 (3,8%) — в возрасте до 40 лет, 37 (9,4%) — в возрасте 40—49 лет, 143 (36,2%) — в возрасте 50—59 лет, 137 (34,7%) — в возрасте 60—69 лет, 63 (15,9%) — в возрасте 70 лет и старше. Таким образом, подавляющее большинство больных РТМ (343 больные, 86,8%) были в возрасте 50 лет и старше.

Все больные наблюдались от 1 до 10 лет. Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ I—III стадий составила $75,9 \pm 2,6\%$, 10-летняя — $71,5 \pm 3,2\%$, 5-летняя безрецидивная выживаемость — $71,3 \pm 3,1\%$.

Стадия заболевания статистически достоверно связана с прогнозом больных РТМ ($p = 0,00001$). Так, при I стадии заболевания в течение 5 лет без признаков прогрессирования болезни наблюдались 81,3% пациенток. Десятилетняя выживаемость больных в этой группе составила $77,1 \pm 3,3\%$. При III стадии болезни 50% больных умерли от рецидивов и отдаленных метастазов в сроки до 42,5 мес, а 25% больных — в сроки до 20,8 мес. Не выявлено статистически достоверных различий в отдаленных результатах лечения больных РТМ IIA и IIB, IIIA, IIIB и IIIC стадий ($p > 0,05$). Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ IIIA—IIIC стадий статистически достоверно ниже, чем больных РТМ IA—IC ($p = 0,0001$) и IIA—IIB ($p = 0,01$) стадий. Аналогичные результаты выявлены при изучении безрецидивной выживаемости больных РТМ. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РТМ I стадии составила $80,5 \pm 2,1\%$, II стадии — $69,8 \pm 7,9\%$, III стадии — $41,9 \pm 11,3\%$ ($p = 0,00001$). Медиана безрецидивного периода при РТМ III стадии составила 27,9 мес.

Пятилетняя общая выживаемость при РТМ T1N0M0 статистически достоверно выше, чем при РТМ T1N1M0 ($81,3 \pm 2,8$ и $30,9 \pm 17,9\%$ соответственно, $p = 0,001$). В связи с небольшим количеством пациенток с опухолями T2a—3bN1 сравнение результатов лечения в этой группе в зависимости от наличия лимфогенных метастазов не проводили. Однако следует отметить, что при наличии регионарных лимфогенных метастазов 5-летняя выживаемость больных была менее 50%. При опухолях T3a 5-летняя выживаемость больных РТМ с метастазами и без таковых оказалась сопоставимой.

Статистически достоверные различия выявлены при изучении отдаленных результатов лечения больных РТМ разных возрастных групп. Установлено, что 5-летняя выживаемость больных старше 60 лет статистически достоверно ниже, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$). Сходные тенденции отмечены при анализе 5-летней безрецидивной выживаемости. Так, у пациенток до 40 лет она составила $87,9 \pm 13,5\%$, 40—49 лет — $88,1 \pm 5,8\%$, 50—59 лет — $78,6 \pm 3,9\%$, 60—69 лет — $61,8 \pm 5,4\%$, 70 лет и старше — $50,1 \pm 8,4\%$.

Пятилетняя общая выживаемость больных светлоклеточным РТМ ниже, чем больных РТМ других гистологических типов ($p = 0,04$). Пятилетняя безрецидивная

выживаемость больных аденокарциномой эндометрия составила $72,5 \pm 3,6\%$, аденокарциномой эндометрия с плоскоклеточной метаплазией — $81,0 \pm 4,8\%$, светлоклеточным раком — $47,7 \pm 9,4\%$ ($p = 0,038$). Медиана безрецидивного периода составила 51,9 мес. Из 5 больных смешанным РТМ 2 пациентки умерли от прогрессирования заболевания в сроки 3 и 9 мес, 3 больные продолжают наблюдаться (29, 72 и 108 мес). Из 3 пациенток папиллярным серозным РТМ 1 больная умерла через 44 мес после лечения от прогрессирования заболевания, 2 наблюдаются 72 и 93 мес. Одна больная плоскоклеточным РТМ наблюдается 42 мес без признаков прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты лечения больных высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия I—III стадий лучше, чем отдаленные результаты лечения больных РТМ с умеренной, низкой и со смешанной дифференцировкой ($p = 0,04$). Отдаленные результаты лечения при умереннодифференцированной, низкодифференцированной аденокарциноме и аденокарциноме со смешанной дифференцировкой статистически не различались ($p > 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных аденокарциномой эндометрия I—III стадий составила при высокой дифференцировке опухоли $91,4 \pm 3,8\%$, при умеренной — $70,1 \pm 5,4\%$, при низкой — $65,3 \pm 10,9\%$, при смешанной — $65,2 \pm 7,9\%$ ($p = 0,04$).

При анализе 10-летней общей выживаемости в зависимости от глубины инвазии миометрия отмечено, что она была наибольшей при прорастании менее половины толщины миометрия ($80,9 \pm 3,4\%$). Результаты лечения больных, у которых опухоль проросла более половины толщины миометрия, и больных, у которых опухоль проросла до серозной оболочки, оказались одинаковыми. Обе больные с прорастанием опухоли серозной оболочки матки умерли от прогрессирования заболевания через 9 и 10 мес. У 11 пациенток инвазии миометрия при гистологическом исследовании не выявлено. При этом метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 2 больных, а переход опухоли на шейку матки — у 1. В целом выживаемость в этой группе была низкой и составила $18,2 \pm 1,3\%$, что обусловлено сочетанием неблагоприятных факторов прогноза. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ в зависимости от глубины инвазии миометрия составила $81,3 \pm 2,9\%$ при прорастании опухолью менее половины толщины миометрия и $62,8 \pm 5,9\%$ при прорастании опухолью более половины толщины миометрия ($p = 0,000001$).

Отмечена тенденция к ухудшению отдаленных результатов лечения больных РТМ с переходом на строму шейки матки по сравнению с таковыми у больных с переходом опухоли на слизистую цервикального канала (5-летняя общая выживаемость $55,9 \pm 10,1$ и $74,6 \pm 6,6\%$ соответственно, $p = 0,08$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ при переходе опухоли на

слизистую шейки матки составила $71,3 \pm 9,3\%$, на стро-му — $52,1 \pm 19,8\%$ ($p = 0,061$).

Статистически достоверно ухудшают отдаленные результаты лечения больных РТМ опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия ($p = 0,035$). Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ в зависимости от наличия опухолевых эмболов различалась недостоверно, в то время как 10-летняя имела достоверные различия ($p = 0,013$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составила $59,3 \pm 9,4$ и $75,7 \pm 3,3\%$ соответственно ($p = 0,049$).

По результатам нашего исследования выявлена тенденция к снижению выживаемости больных РТМ с метастазами в яичниках. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при наличии метастазов в яичниках составила $68,6 \pm 16,8\%$, в отсутствие метастазов — $81,8 \pm 2,5\%$ ($p = 0,35$).

Регионарные лимфогенные метастазы, по нашим данным, являются одним из наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза, статистически достоверно влияющим на выживаемость больных. Четверть больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах умерли от прогрессирования болезни в сроки до 20 мес, половина — в сроки до 44,5 мес. Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах и без них составила $47,6 \pm 11,7$ и $82,0 \pm 6,3\%$ ($p = 0,0018$), 5-летняя безрецидивная выживаемость — $41,3 \pm 12,1$ и $80,9 \pm 6,9\%$ ($p = 0,01$), медиана безрецидивного периода — 30,8 мес.

Диссеминация по брюшине статистически достоверно снижает отдаленные результаты лечения больных РТМ ($p = 0,00005$). Четверть больных этой группы умерли от прогрессирования заболевания в сроки до 9,6 мес. Медиана продолжительности жизни больных этой группы составила всего 21,6 мес, тогда как в группе больных без диссеминации по брюшине не была достигнута. Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ при наличии опухолевой диссеминации по брюшине и без нее составила $28,7 \pm 17,0$ и $77,6 \pm 2,6\%$ ($p = 0,0025$), 5-летняя безрецидивная выживаемость — $24,3 \pm 16,8$ и $75,4 \pm 3,2\%$ ($p = 0,00016$), медиана безрецидивного периода — 12,5 мес.

Выявлены статистически достоверные различия в выживаемости больных РТМ в зависимости от размеров первичной опухоли. При первичных опухолях более 4 см 5-летняя безрецидивная выживаемость больных составила $61,4 \pm 5,2\%$, при опухолях менее 4 см — $78,9 \pm 3,8\%$ ($p = 0,018$).

Установлена тенденция улучшения 10-летней общей выживаемости больных с опухолями, содержащими рецепторы прогестерона, и ухудшения 5-летней общей

выживаемости больных с опухолями, не содержащими рецепторы эстрогенов и прогестерона ($p = 0,25$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ в зависимости от рецепторного статуса опухоли не различалась и составила в группе больных с рецептороотрицательными опухолями $54,3 \pm 11,0\%$, с опухолями, содержащими только рецепторы прогестерона, — $69,8 \pm 12,6\%$, с опухолями, содержащими только рецепторы эстрогенов, — $65,4 \pm 12,9\%$, с рецептороположительными опухолями — $68,5 \pm 8,1\%$.

Проведенный анализ показал статистически достоверные различия в отдаленных результатах лечения больных РТМ в зависимости от наличия опухолевых клеток в смывах из брюшной полости ($p = 0,0001$). Так, в отсутствие опухолевых клеток в смывах медиана продолжительности жизни больных не достигнута, а при наличии опухолевых клеток составила 26,7 мес. Пятилетняя общая выживаемость оказалась равной $77,4 \pm 2,6$ и $30,5 \pm 15,0\%$ соответственно ($p = 0,00001$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составила в отсутствие опухолевых клеток в смывах $84,1 \pm 2,7\%$, при наличии опухолевых клеток в смывах — $26,5 \pm 15,7\%$ ($p = 0,00012$), медиана безрецидивного периода — 19,7 мес.

Таким образом, факторами неблагоприятного прогноза, статистически достоверно влияющими на отдаленные результаты лечения больных РТМ I—III клинических стадий, являются стадия, возраст, глубина инвазии миометрия, степень дифференцировки и размер опухоли, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, диссеминации, лимфогенных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — С. 275—340.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001. — 296 с.
3. Cohn D. E., Horowitz N. S., Mutch D. G. et al. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 87. — P. 243—246.
4. Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 8. — P. 2035—2041.
5. Lurain J. R. Uterine cancer / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). *Novak's Gynecology.* — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057—1092.
6. Mizuuchi H., Nasim S., Kudo R. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52, N 10. — P. 2777—2781.

Поступила 01.08.2006

A. V. Nalbandyan, V. V. Kuznetsov, V. M. Nechushkina
PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER
Research Institute of Clinical Oncology,
N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Prognosis and survival in patients with endometrial cancer depend mainly on disease stage as determined by intraoperative findings and histology study. Poor prognosis factors statistically significantly influencing follow-up outcomes in clinical stage I—III endometrial cancer include disease stage, patient age, depth of myometrial invasion, degree of tumor differentiation, the presence of myometrial blood and lymph vascular involvement, positive abdominal lavage, tumor size, the presence of metastatic disease, lymphogenic metastasis. Lymph node involvement is the most important factor of prognosis in early endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, prognostic factors, lymphogenic metastasis, follow-up outcomes of treatment, overall survival, disease-free survival.

А. М. Лотоков¹, Д. В. Комов¹, И. Г. Комаров¹, А. П. Лескин², А. В. Полтавский¹
УРГЕНТНАЯ ХИРУРГИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

¹ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Егорьевская центральная районная больница, Егорьевск, Московская обл.

Больных осложненными злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта экстренно госпитализируют в хирургические отделения лечебно-профилактических учреждений. Они составляют 68,1% пациентов с онкологической патологией. В течение 1-х суток оперируют 42% от общего числа экстренно оперированных больных, состояние которых не позволяет откладывать хирургическое лечение. Остальных больных оперируют в отсроченном или плановом порядке. Тип и объем вмешательства в значительной степени определяется субъективно оперирующим хирургом. Экстренно чаще выполняют симптоматические операции. Послеоперационные осложнения в основном связаны с тяжелым состоянием больного и мало зависят от типа и объема хирургического вмешательства. Отдаленные результаты лечения малоутешительны.

Ключевые слова: рак органов желудочно-кишечного тракта, экстренная хирургия.

Лечение рака органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из самых сложных разделов онкологии. Это связано с тем, что в большинстве стран мира в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них опухоли органов пищеварения составляют более 50%, причем в каждой стране имеются свои особенности соотношения частоты опухолей данной локализации.

В России ежегодно регистрируются 126 500 новых случаев злокачественных опухолей ЖКТ, что составляет около 30% всех онкологических заболеваний. Общее число умерших от злокачественных новообразований ЖКТ растет. В 2000 г. в России оно достигло 114 000 чел. [1]. Высока доля больных с запущенными опухолями ЖКТ. Значительную часть этих больных госпитализируют по экстренным показаниям в общелечебные стационары с осложнениями опухолевого процесса. По данным ВОЗ, экстренные хирургические вмешательства в онкологии в развитых странах мира составляют 35—40% всех вмешательств, а в России — 65—70% [6]. Поскольку радикальные экстренные операции сопряжены со значительным риском, больным выполняют паллиативные вмешательства, главная задача которых состоит в ликвидации и профилактике угрожающих жизни осложнений опухоли: кровотечения, перфорации, стеноза, непроходимости, абсцедирования и т. д. [4].

Достижения науки и техники последних десятилетий способствовали эволюции подходов к лечению осложненных опухолей ЖКТ и улучшению его исходов. Послеоперационная летальность снизилась с 34—60%

до 17—20%, а 5-летняя выживаемость увеличилась с 9—10 до 16—18% [2]. Однако это связано не только с улучшением состояния хирургической помощи, но и с расширением представлений об ургентной хирургии. Принятое некоторыми авторами разделение операций на экстренные, неотложные, отсроченные и плановые оставляет пространство для маневра. Так, операция, произведенная на 3—7-е сутки, может быть отнесена к ургентным отсроченным, а ее исход будет рассматриваться как после экстренного вмешательства. В работе Ю. Н. Сухопары с соавт. приведены результаты лечения больных, экстренно госпитализированных с непроходимостью и перфорацией ободочной кишки [6]. В течение 2—3 ч с момента поступления оперировано 19,2% больных. Послеоперационная летальность среди них составила 33%. Отсроченно (на 2—3-и сутки) оперировано 30,8% поступивших пациентов. Летальный исход наступил у 15% из них. В плановом порядке прооперированы 50,0% экстренно госпитализированных больных. Послеоперационная летальность в этой группе не превысила 10%.

С внедрением новых экономических отношений хирургические отделения общелечебных стационаров стали шире оперировать онкологических больных. При этом хотелось бы отметить, что не всегда достаточно эффективно. Р. Luna-Perez и соавт. сравнили результаты операций, произведенных по поводу рака прямой кишки в онкологических и в общехирургических стационарах. Рецидивы выявлены у 9,5 и 50,0% больных соответственно [7].

В связи с этим возникают вопросы о необходимости, показаниях и об эффективности госпитализации и лечения онкологических больных в общехирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений. Необходима оценка адекватности лечения, экстренности и эффективности операции, обоснованности госпита-

лизации онкологических больных в клинические общехирургические стационары с педагогической целью при обязательном наличии кафедры онкологии в учебных заведениях любого уровня.

Очевидно, что наряду с разработкой новых методов диагностики и лечения необходимо решать организационные вопросы и проводить реструктуризацию онкологических лечебных учреждений. При этом необходимо следовать основному принципу — как можно большее число онкологических больных должны лечить и оперировать онкологи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ состояния медицинской помощи, оказываемой больным злокачественными новообразованиями органов ЖКТ в крупных скорпомощных клиниках г. Москвы за период с 1996 по 2002 г. На основании полученных результатов сформирована база данных для компьютерной программы составления отчетов «Seagate Crystal Report 7», содержащая более 125 000 признаков и позволяющая проводить сопоставление любых анализируемых признаков, количественный и качественный анализ исследуемых данных, изучать взаимосвязи и выводить полученные результаты в виде таблиц, диаграмм и графиков. Отдаленные результаты лечения получены в архивах городских онкологических диспансеров. Продолжительность жизни больных, живых на конец исследования или выпавших из-под наблюдения в силу каких-либо причин, рассчитывали по таблицам дожития [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 3860 онкологических больных, получивших лечение в городских стационарах, экстренно госпитализированы 71,1%. Больных с осложненными первичными опухолями органов ЖКТ было 2625 (68,0%) (табл. 1). Среди больных преобладали женщины (51,5%). Медиана возраста больных составила 62,0 года (23—89 лет). Длительность госпитализации онкологических больных в городских стационарах составила в среднем 24,7 дня (1—78 дней).

Таблица 1

Больные осложненными злокачественными опухолями органов ЖКТ, экстренно госпитализированные в городские стационары общего профиля

Диагноз	Абс.	%
Рак желудка	1022	38,9
Рак ободочной кишки	1115	42,5
Рак прямой кишки	435	16,6
Рак тонкой кишки	53	2,0
Всего	2625	100,0

Осложнения опухолевого процесса распределены следующим образом (табл. 2).

Анализ распределения больных по стадиям показал, что у 16,8% пациентов имелись опухоли I—II стадий, у 45,8% — III стадии и у 37,4% — IV стадии. Обращает на себя внимание тот факт, что 62,6% больных экстренно госпитализированы с осложнениями операбельных злокачественных новообразований органов ЖКТ. Необходимо отметить, что Международная классификация TNM в общелечебных стационарах применяется редко, поэтому стадия может определяться неверно, особенно у неоперированных больных с опухолями желудка и ободочной кишки.

Из 2625 экстренно госпитализированных больных оперированы 61,8%. Остальные 38,2% больных обследовали или лечили консервативно (табл. 3). Соотношение больных с разными первичными опухолями меняется в зависимости от проводимого лечения. Среди больных осложненным раком желудка и прямой кишки, экстренно госпитализированных в общелечебные стационары, хирургическое лечение проводят только половине пациентов. При выполнении экстренных операций это соотношение меняется еще более значительно: в подавляющем большинстве их проводят больным с осложненной опухолью ободочной кишки.

Анализ хирургической активности в зависимости от наступившего осложнения показал, что 55,1±0,8% больных оперируют по поводу кишечной непроходимости и 17,6±0,6% по поводу кровотечения. Удельный вес больных с перфорацией опухоли и декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка составляет 7,9±0,4 и 5,5±0,4% соответственно. Остальных больных оперировали по поводу сочетания разных осложнений.

Практически всех больных, поступивших с кишечной непроходимостью, перфорацией опухоли или сочетанием осложнений, оперируют экстренно, в то время как в отношении больных с осложненной кровоточащей опухолью или декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка применяют «активно-выжидательную» тактику.

Таблица 2

Первичные осложнения опухолей ЖКТ у больных, экстренно госпитализированных в хирургические стационары

Осложнение	Абс.	%
Декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка	440	16,6
Обтурационная кишечная непроходимость	923	35,2
Кровотечение из опухоли	1034	39,4
Перфорация опухоли	232	8,8
Всего	2625	100,0

Таблица 3

Локализация первичной опухоли и методы лечения больных осложненными злокачественными опухолями органов ЖКТ^а

Диагноз	n	Лечение		
		консервативное	хирургическое	
			плановое	экстренное
Рак желудка	1036	569 (54,9)	236 (22,8)	231 (22,3)
Рак тонкой кишки	54	11 (20,4)	1 (1,9)	42 (77,7)
Рак ободочной кишки	1106	236 (21,3)	215 (19,5)	655 (59,2)
Рак прямой кишки	429	187 (43,6)	97 (22,6)	145 (33,8%)
Всего	2625	1003 (38,2)	549 (20,9)	1073 (40,9)

^а В скобках указаны проценты.

Одними из основополагающих факторов являются характер, срок и тип проведенной операции. В анализируемых историях болезни встречалась разная трактовка срочности и объема осуществленных вмешательств. Путаница в основном связана со смешиванием понятий «радикальное и паллиативное лечение» с терминами «радикальная и паллиативная операция».

В связи с этим по целям, характеру и объемам вмешательств были сформированы группы:

1) больные, получившие радикальное лечение, при котором выполнены радикальные резекции, комбинированные и комплексные операции с целью полного удаления злокачественной опухоли;

2) больные, которым проведено паллиативное лечение, включавшее в себя:

— паллиативные резекции с полным удалением первичной опухоли при невозможности удаления отдаленных метастазов;

— циторедуктивные операции с удалением максимально возможного объема опухоли при невозможности ее полного удаления;

— симптоматические операции, целью которых является ликвидация наступившего осложнения, первичная опухоль при этом не удаляется;

— эксплоративные лапаротомии.

Особое значение приобретает также анализ взаимосвязи срока и характера хирургического вмешательства. Используемая многими экстренными хирургами классификация была несколько модифицирована и жестко привязана к срокам операции. Экстренными мы считали вмешательства в течение 1-х суток с момента поступления, неотложными — в период от 1 до 3 сут, отсроченными — от 3 до 7 сут. Особняком выделены операции, выполненные в плановом порядке. Такое разделение позволило анализировать хирургические вмешательства,

осуществленные в разных стационарах, по одной схеме и сопоставлять непосредственные и отдаленные результаты лечения. В сроки до 6 ч с момента госпитализации оперированы $7,0 \pm 0,2\%$, в период до 12 ч — $26,7 \pm 0,3\%$ пациентов. В течение 1-х суток оперированы $42,6 \pm 0,1\%$ всех оперированных больных. Среди экстренных преобладали симптоматические операции — наложение разгрузочной колостомы, илеотрансверзоанастомоза, гастроэнтероанастомоза, ушивание перфоративного отверстия и остановка кровотечения из опухоли. Стоит отметить, что симптоматическая операция не всегда была достаточно обоснована, хирурги не указывали цель и задачи вмешательства и локализацию опухоли в протоколе операции. При этом не нужно забывать, что именно на основании заключения хирурга, оперировавшего больного, решается дальнейшая судьба больного.

Большинство экстренных радикальных операций составили обструктивная резекция ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, резекция желудка, резекция сигмовидной кишки и операция Микулича. К сожалению, радикальность вмешательства не всегда подтверждалась объективными фактами: в макро- и микроописании гистологического исследования удаленных препаратов не всегда описывали состояние краев резекции и регионарных лимфатических узлов — основных критериев радикальности онкологического вмешательства.

Количество экстренных паллиативных резекций было минимальным. Показания к ним не соответствовали интраоперационным макроскопическим описаниям опухолевого процесса, приведенным в протоколах операций. С учетом возможностей современного химиолучевого лечения в ряде случаев паллиативная резекция пораженного органа с последующим комплексным лечением больного была осуществима.

Экстренные циторедуктивные операции были единичными. Эти операции почти не проводятся в хирургических стационарах, хотя местнораспространенные опухоли даже после частичной резекции могут подвергаться специальному лечению с удовлетворительными отдаленными результатами.

При неотложных, отсроченных и плановых операциях частота указанных недостатков сокращается. Среди этих операций преобладали радикальные вмешательства, цель и задачи которых оговаривались в предоперационных эпикризах, а гистологические заключения были адекватными.

Отсроченные и плановые операции мало отличались по объему и характеру. Несмотря на некоторую условность предложенной классификации операций, результаты анализа показали, что она достаточно обоснована.

Осложнения в послеоперационном периоде наступили у $31,5\%$ больных. Их частота после радикальных и симптоматических экстренных операций оказалась одинаковой. После симптоматических операций типа «ушивания перфоративного отверстия» или «прошивания кровото-

чащего сосуда» больным во время той же госпитализации значительно чаще выполняли повторные вмешательства.

Общая летальность экстренно госпитализированных больных составила 18,3%. Среди неоперированных больных она была 26,5%, после плановых вмешательств — 7,9%, после экстренных — 38,7%.

При анализе зависимости послеоперационной летальности от характера вмешательства установлено, что после экстренных симптоматических операций летальность составила 41,2%, после экстренных радикальных — 33,8%, после экстренных паллиативных и эксплоративных — 47,0%. Особенно высокая послеоперационная летальность наблюдалась после повторных симптоматических операций при первичной госпитализации. Среди причин смерти больных в послеоперационном периоде на первом месте стоит перитонит, затем несостоятельность швов анастомоза и абсцесс брюшной полости.

Отдаленные результаты лечения всех выписанных больных показали, что в течение года умирают 47,2% из них. С учетом внутрибольничной летальности в течение года умирают 65,5% больных. Трехлетняя общая выживаемость экстренно госпитализированных больных составляет 26,4%, а 5-летняя — только 12,5%. После консервативного лечения ни один больной не прожил более 18 мес. При плановом хирургическом лечении после экстренной госпитализации 5-летняя общая выживаемость была 18,1%. Выживаемость после экстренной операции напрямую зависела от ее характера, срока и объема. Десять лет прожили 3,4% пациентов. Вероятно, это те больные, у которых тяжесть осложнений была незначительной, стадия начальной, а показания к экстренной операции несколько завышенными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал, что тактика врачей общего профиля основана на синдромном подходе, а наступившее осложнение расценивается как признак запущенности опухоли. Хирургическая тактика определяется квалификацией операционной бригады, субъективной оценкой состояния больного и не всегда соответствует принципам онкологического радикализма. Прослеживается тенденция к выполнению экономных операций. На выбор объема вмешательства не оказывают влияния стадия, форма роста и морфологическая структура опухоли. Зачастую отсутствует морфологическое подтверждение запущенности опухолевого процесса. Оценка эффективности хирургического лечения основана на изучении его непосредственных результатов и мало учитывает необходимость и возможности дальнейшего специального лечения. Анализ послеоперационных осложнений и летальности проводят одновременно у экстренно и планово оперированных онкологических больных. Оценка злокачественной опухоли как запущенной исключает применение высокотехнологичных методов лечения и выполнение радикальной операции. Откладывание гос-

питализации в специализированное онкологическое учреждение после паллиативной или симптоматической операции на первом этапе ограничивает возможности последующего радикального лечения.

Ниже представлены наши предложения по улучшению ургентного хирургического лечения онкологических больных.

1. Ургентная хирургическая помощь онкологическим больным должна проводиться в общехирургических стационарах (экстренные операции, строго по показаниям), онкологических отделениях городских стационаров или онкологических учреждениях (неотложные операции).

2. Операции, проведенные в общехирургических стационарах, следует считать экстренными, только если они выполнены строго по показаниям в течение суток после поступления больного. Если больной в указанный период не оперирован, его дальнейшее пребывание и хирургическое лечение в общехирургическом стационаре должны быть строго обоснованными.

3. Если состояние неоперированного больного стабилизировалось после консервативного лечения, он должен быть переведен в специализированное онкологическое отделение или неотложное хирургическое отделение онкологического учреждения.

4. Средства из бюджета и фонда обязательного медицинского страхования должны переводиться хирургическим отделениям городских стационаров только за лечение экстренно оперированных больных или больных, транспортировка которых в онкологические стационары невозможна из-за тяжелого состояния.

5. С учетом современных требований следует рассмотреть возможность реструктуризации онкологических стационаров, предусмотрев, в частности, создание в них круглосуточной ургентной хирургической службы или отделений неотложной хирургии за счет интенсификации использования коечного фонда, а также открытие в хирургических отделениях онкологических диспансеров за счет имеющегося коечного фонда дневных стационаров. Это позволит разгрузить хирургические койки и максимально использовать их по назначению.

6. В штатном расписании онкологических учреждений необходимо предусмотреть соответствующие ставки для отделений неотложной хирургии, как в экстренных хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений.

7. Онкологических больных с верифицированным диагнозом, которым показана ургентная хирургическая помощь и состояние которых позволяет транспортировку, следует в экстренном порядке переводить из общелечебных стационаров в хирургические отделения онкологических диспансеров.

8. Сложность и многообразие экстренного лечения онкологических больных диктует необходимость обучения специалистов экстренной хирургии в онкологии. Для этого необходимо организовать специализированные

циклы на кафедрах онкологии институтов последипломного образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И., Ушакова Т. И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Совр. онкол. — 2001. — №3. — С. 4—21.
2. Брюсов П. Г., Малахов Ю. П. Эволюция подходов к хирургическому лечению больных раком ободочной кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью // Рос. онкол. журн. — 2004. — №5. — С. 4—8.
3. Волков С. М., Арион А. И., Ахметова М. Ш. и др. Оценка надежности расчетов выживаемости по таблицам дожития (сравнение актуальных и фактических показателей) // Рос. онкол. журн. — 2000. — №1. — С. 35—37.

4. Давыдов М. И. Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торакоабдоминальной клинике // Вопр. онкол. — 2002. — Т. 148, №4—5. — С. 468—479.

5. Корита В. Р., Вавринчук С. А., Михеткина С. И. и др. Опухолевая непроходимость ободочной кишки // Матер. Междунар. хир. конгр. «Актуальные проблемы современной хирургии», Москва, 2003 г. — С. 122.

6. Сухопара Ю. Н., Майстренко Н. А., Тришин В. М. Основы неотложной лапароскопической хирургии. — С.-Пб.: Элби СПб, 2003. — 191 с.

7. Luna-Perez P., Reyna Huelga A., Labastida Almandaro S. et al. The surgeon as prognostic factor for local recurrence and survival in the anal sphincter preservation for mid-rectal cancer // Rev. Invest. Clin. — 1999. — Vol. 51, N 4. — P. 205—213.

Поступила 01.08.2006

A. M. Lotokov¹, D. V. Komov¹, I. G. Komarov¹, A. P. Leskin², A. V. Poltavsky¹
EMERGENCY SURGERY IN ABDOMINAL ONCOLOGY

¹ *Clinical Oncology Research Institute,*

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

² *Egorievsk Central Regional Hospital, Egorievsk, Moscow Region*

Patients with complicated gastrointestinal cancer are urgently hospitalized to surgery departments, their proportion reaching 68.1% of cancer cases. 42% of the total number of patients undergoing emergency surgery receive surgical treatment within the first 24 hours after admission because their condition excludes any delay. Other patients receive delayed or scheduled surgical treatment. Type and extent of surgery to a much degree depend on the surgeon's subjective judgment. Most emergency operations are symptomatic. Postoperative morbidity is mainly associated with patient's severe condition and hardly depends on type or extent of surgery. Follow-up outcomes are poor.

Key words: gastrointestinal cancer, emergency surgery.

*О. В. Соменова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина,
В. Ю. Сельчук, А. Н. Закарян, Л. П. Кононенко*

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ГЕПАРИНАМИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

Изучено влияние нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов (надропарина кальция и эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 514 онкогинекологических больных. Показано, что назначение антикоагулянтов снижает гиперкоагуляцию и частоту послеоперационных тромботических осложнений.

Ключевые слова: система гемостаза, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины.

Злокачественные новообразования являются важным фактором риска венозных тромбозов и увеличивают частоту тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 6 раз [9—11]. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей у онкогинекологических больных радиоизотопным методом выявляют у 60% больных, тогда как его клинические признаки наблюдаются только у 33% из них [4]. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и противоопухолевым лечением (хирургическим и лекарственным). Опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор и специфический раковый прокоагулянт, непосредственно активирующий фактор X [2; 5]. Активацию системы гемостаза вызывают и различные цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1), поступающие в кровоток в процессе роста опухоли. Кроме того, на фоне имеющейся гиперкоагуляции такие факторы, как длительная иммобилизация, сдавление сосудов опухолью, длительная катетеризация центральных вен, инфекции и сопутствующая патология, являются дополнительными факторами риска, predisposing к тромботическим осложнениям [1; 2; 7]. Тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных.

Для профилактики нарушений гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений патогенетически обосновано использование гепарина, в том числе низкомолекулярного [3; 6; 8; 12]. Однако остаются недостаточно ясными эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при злокачественных новообразованиях.

Цель данной работы — изучение влияния НМГ (надропарина кальция и эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты исследования, проведенного в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В нем участвовали 514 больных и 40 здоровых лиц (доноры). У 181 больной диагностирован рак тела матки, у 169 больных — рак яичников, у 146 — рак шейки матки, у 18 — рак вульвы. Возраст пациенток колебался от 15 до 89 лет. У 55% больных помимо основного заболевания выявлены следующие факторы риска тромботических осложнений: возраст старше 40 лет, ожирение разной тяжести, варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, тромбофлебит в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и т. д.

Изучали основные звенья системы гемостаза (прокоагулянтное, антикоагулянтное, тромбоцитарное и фибринолитическое) и маркеры внутрисосудистого тромбообразования.

Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, концентрацию D-димера с помощью моноклональных антител, анти-Ха-активность. Для этого использовали автоматический анализатор «STA COMPACT» («Diagnostica Stago», Франция). Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометре («Crono-Log», США), концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы.

Исследования проводили до операции и в послеоперационном периоде (1—10-е сутки). Больных разделили на 4 группы: 1-я группа (127 пациенток) не получала профилактики тромботических осложнений (контрольная группа); во 2-й группе (201 пациентка) назначали не-

фракционированный гепарин, 5000 ед за 2 ч до операции и 5000 ед каждые 6—8 ч в течение 7—10 сут после операции; в 3-й группе (143 пациентки) — надропарин кальция (Фраксипарин), 30 мг (0,3 мл) за 12 ч до операции и ежедневно однократно в течение 7—10 сут после операции; в 4-й группе (43 пациентки) — эноксапарин натрия (Клексан), 40 мг (0,4 мл) за 12 ч до операции и ежедневно однократно в течение 7—10 сут после операции. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургических вмешательств. Наряду с исследованием системы гемостаза больным проводили доплерографическое исследование вен нижних конечностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что до операции у онкогинекологических больных по сравнению со здоровыми донорами наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации фибриногена, РКМФ по данным этанолового теста и ортофенантролиновой пробы (табл. 1). Уровень D-димера был повышен в 2,2 раза. Одновременно отмечали изменения со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у больных со злокачественными опухолями женских половых органов I фазы хронического ДВС-синдрома.

Хирургические вмешательства вызывали дальнейшую активацию системы гемостаза. В контрольной группе, не получавшей профилактики антикоагулянтами, отмечали укорочение АЧТВ на всем протяжении послеоперационного периода, что свидетельствует об активации

прокоагулянтного звена системы гемостаза. В 3-й и 4-й группах, у получавших НМГ, напротив, наблюдали удлинение АЧТВ на 3—6-е сутки после операции. По этому признаку 3-я и 4-я группы статистически достоверно отличались от 1-й (контрольной) группы (табл. 2).

У больных всех исследуемых групп начиная с 3-х суток после операции отмечали повышение концентрации фибриногена. Оно было более выраженным у больных контрольной группы и статистически достоверно менее выраженным у пациенток, получавших эноксапарин натрия (4-я группа).

Протромбиновое время у больных контрольной группы в послеоперационном периоде укорачивалось, что свидетельствовало об активации факторов протромбинового комплекса. Во 2-й группе, у получавших нефракционированный гепарин, оно практически не менялось, в то время как в группах получавших НМГ протромбиновое время удлинялось (выявлены статистически достоверные различия между 3, 4 и 1-й группами).

Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза показало, что у больных 1-й группы агрегация тромбоцитов в послеоперационном периоде постепенно увеличивалась и достигала максимальных значений ($106 \pm 4,1$ мм) к 9—10-м суткам после операции (рис. 1). Во 2-й группе агрегация тромбоцитов начиная с 3—4-х суток после операции, напротив, незначительно снижалась. У больных, получавших НМГ, наблюдалось более существенное снижение агрегационной способности тромбоцитов (выявлены статистически достоверные различия между 3, 4 и 1-й группами). При этом наиболее низкая агрегация отмечена у больных, получавших эноксапарин натрия. Снижение агрегации тромбоцитов у больных, получавших НМГ, обусловлено, по-видимому, инактивацией связи между фактором X и тромбоцитами, а также связыванием с фактором Виллебранда [6].

Таблица 1
Система гемостаза у онкогинекологических больных до операции

Исследуемые показатели	Доноры (n=40)	Больные (n=514)
АЧТВ, с	40,0±0,8	39,4±4,8
Протромбиновая активность, с	18,0±2,0	18,0±1,4
Концентрация фибриногена, мг/дл	3,4±0,9 ^a	5,5±0,9 ^a
Антитромбин III, %	87,0±1,7	86,1±1,9
Степень агрегации тромбоцитов МА, мм	65,2±1,9 ^a	73,0±3,9 ^a
РКМФ		
положительный этаноловый тест, %	0	10
ортофенантролиновая проба, мг/100 мл	4,0±0,5 ^a	11,3±3,4 ^a
D-димер, нг/мл	< 0,5 ^a	1,1±0,3 ^a

^a Различия между группами статистически достоверны.

Таблица 2
АЧТВ до и после операции в разных группах больных, с

Группы	До операции	После операции			
		сутки			
		1—2-е	3—4-е	5—6-е	9—10-е
1-я	41,7±3,1	44,0±2,2 ^a	35,1±1,5 ^a	36,5±1,4 ^a	36,2±2,2 ^a
2-я	34,9±2,3	36,5±1,6 ^{a,6}	34,8±1,8	36,3±1,8 ^a	36,6±2,3 ^a
3-я	36,8±2,6	39,6±1,5 ^{a,6}	40,4±1,3 ^{a,6}	40,0±0,5 ^{a,6}	37,3±1,9 ⁶
4-я	38,6±2,8 ⁶	39,6±0,6 ⁶	40,4±0,6 ^{a,6}	39,4±1,1 ^{a,6}	38,1±2,2 ⁶

^a Статистически достоверные различия по сравнению с предоперационным периодом.

⁶ Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

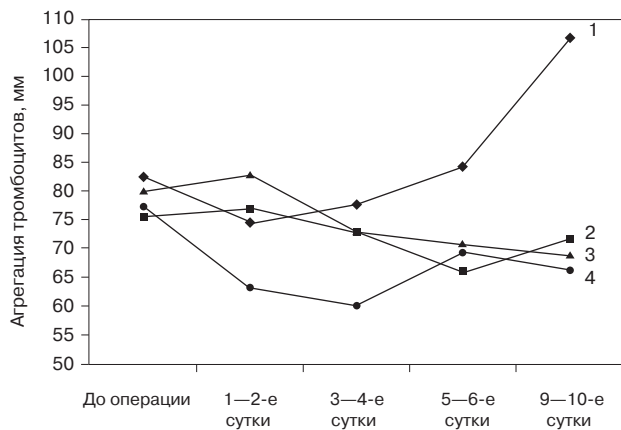


Рисунок 1. Агрегация тромбоцитов у онкогинекологических больных до и после операции.
1 — 1-я группа, 2 — 2-я группа, 3 — 3-я группа, 4 — 4-я группа.

Антикоагулянтная активность крови, оценивавшаяся по уровню антитромбина III, в послеоперационном периоде статистически достоверно снижалась во всех группах больных, причем практически в одинаковой степени.

При исследовании маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных контрольной группы, а также у больных, получавших нефракционированный гепарин, к 10-м суткам после операции наблюдали увеличение содержания РКМФ по данным этанолового теста и ортофенантролиновой пробы в 2—2,5 раза. У пациенток, получавших НМГ, содержание РКМФ было статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе. Содержание РКМФ было наименьшим в 4-й группе больных (табл. 3).

Концентрация D-димера — одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования — увеличивалась после операции во всех группах больных. Вместе с тем у больных, получавших профилактику антикоагулян-

тами, уровень D-димера на 2—5-е сутки после операции повышался статистически достоверно в меньшей степени, чем у больных контрольной группы. В группе больных, получавших эноксапарин натрия, содержание D-димера начиная с 3—4-х суток после операции даже снижалось по сравнению с уровнем до операции (табл. 4).

Изучение анти-Ха-активности у больных, получавших НМГ, показало адекватность назначаемых дозировок. Анти-Ха-активность у получавших надропарин кальция составила 0,34 МЕ/мл, у получавших эноксапарин натрия — 0,35 МЕ/мл (норма 0,2—0,4МЕ/мл).

Таким образом, исследования показали, что у онкогинекологических больных еще до операции отмечается гиперкоагуляция с признаками внутрисосудистого свертывания крови. Хирургические вмешательства усугубляют гиперкоагуляцию и усиливают агрегацию тромбоцитов, что повышает риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Применение нефракционированного гепарина и НМГ в пред- и послеоперационном периодах снижает активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, причем в большей степени у больных, получавших НМГ, что обусловлено выраженной анти-Ха-активностью НМГ.

Об эффективности профилактического применения антикоагулянтов свидетельствуют и клинические данные. В группе не получавших антикоагулянты (1-я группа) тромботические осложнения развились у 13%, в группе получавших нефракционированный гепарин (2-я группа) — у 7%. В группах получавших НМГ (3-я и 4-я группы) частота тромботических осложнений составила 6 и 5% соответственно. Следует отметить, что статистически достоверных различий в частоте тромботических осложнений при сравнении групп больных, получавших нефракционированный гепарин и НМГ, в дан-

Таблица 3
Ортофенантролиновая проба до и после операции в разных группах больных, мг/100 мл

Группы	До операции	После операции			
		сутки			
		1-2-е	3-4-е	5-6-е	9-10-е
1-я	11,5±0,7	14,2±0,4	28,0±0,5 ^a	29,0±0,4 ^a	25,0±0,3 ^a
2-я	9,8±2,3	21,0±0,7 ^{a,б}	16,0±0,6 ^{a,б}	17,4±0,3 ^{a,б}	19,0±0,6 ^{a,б}
3-я	10,7±0,8	15,2±0,5	17,0±0,5 ^{a,б}	16,5±0,3 ^{a,б}	15,1±0,7 ^б
4-я	11,9±0,2	10,8±0,3	14,0±0,4 ^б	14,0±0,3 ^б	10,7±0,6 ^б

^a Статистически достоверные различия по сравнению с предоперационным периодом.

^б Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4
D-димер до и после операции в разных группах больных, нг/мл

Группы	До операции	После операции			
		сутки			
		1-2-е	3-4-е	5-6-е	9-10-е
1-я	1,3±0,2	2,0±0,2 ^a	1,5±0,2	2,8±0,2 ^a	2,7±0,2 ^a
2-я	1,1±0,1	1,3±0,1 ^б	2,3±0,1 ^{a,б}	1,0±0,1 ^б	2,0±0,2 ^{a,б}
3-я	1,4±0,1	1,7±0,2	1,0±0,1	2,0±0,1 ^{a,б}	1,7±0,2 ^б
4-я	1,2±0,1	1,3±0,1 ^б	0,7±0,1 ^б	1,0±0,1 ^б	0,8±0,1 ^б

^a Статистически достоверные различия по сравнению с предоперационным периодом.

^б Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

ном исследовании не получено. Однако геморрагические осложнения статистически достоверно реже возникали у больных, получавших НМГ. Гематомы в области послеоперационной раны возникли у 5,0% больных, получавших нефракционированный гепарин, у 2,0% больных, получавших надропарин кальция, и у 2,3% больных, получавших эноксапарин натрия. Гематомы в местах инъекций в послеоперационном периоде выявлены у 8,0; 2,8 и 4,5% больных соответственно.

Таким образом, применение нефракционированного гепарина и НМГ (надропарина кальция и эноксапарина натрия) у онкогинекологических больных до операции и в течение 7—10 сут после нее снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и частоту послеоперационных тромботических осложнений. Мы считаем применение НМГ более предпочтительным, поскольку их вводят 1—2 раза в сутки, они обладают большей биодоступностью и, по нашим данным, реже вызывают геморрагические осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А. А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижней конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. — М., 2000.

2. Баркаган Е. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М., 2000.

3. Бокарев И. Н. Достижения и эволюция гепаринотерапии // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2003. — №3. — С. 4—14.

4. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1990. — 23 с.

5. Agnelli I. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 117—120.

6. Heija M., Raderer M., Zielinski C. Inhibition of Metastasis by Anticoagulants // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1999. — Vol. 91, N 1. — P. 22—36.

7. Hillen H. Thrombosis in cancer patients // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 2 (suppl. 3). — P. 273—276.

8. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Antithrombotic therapy in cancer // *Br. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 1571—1572.

9. Levine M., Rickles A., Kakkar A. Thrombosis in cancer patients // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 607—611.

10. Levine M., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer // *ASCO Conference*, 13—17 May, 2005. — P. 748—577.

11. Monreal M., Prandoni P. Venous thromboembolism is the first manifestation of cancer // *Semin. Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 25. — P. 131—136.

12. Ornstein D. L., Zacharski L. R. The use of heparin for treating human malignancies // *Haemostasis*. — 1999. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 48—60.

Поступила 28.12.2005

*O. V. Somonova, A. V. Madjuga, A. L. Elizarova,
G. N. Zubrikhina, V. Yu. Selchuk, A. N. Zakaryan, L. P. Kononenko*
**PREVENTION OF HEMOSTASIS DISORDERS BY LOW MOLECULAR WEIGHT
HEPARINS IN PATIENTS WITH GYNECOLOGY MALIGNANCIES**

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

Effect of nonfractionated and low molecular weight heparins (calcium nadroparin and sodium enoxaparin) on hemostasis system and frequency of postoperative thrombotic complications was studied in 514 patients with gynecology malignancies. Anticoagulants were shown to decrease hypercoagulation and frequency of postoperative thrombotic complications.

Key words: hemostasis system, nonfractionated heparin, low molecular weight heparins.

С. А. Саргсян, В. В. Кузнецов, М. А. Шабанов, А. И. Лебедев,
К. Ю. Морхов, В. М. Нечушкина, А. В. Налбандян

АДЕНОКАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ

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

Проведен анализ результатов лечения 120 больных аденокарциномой шейки матки 0—IV стадий. Особенности клинического течения аденокарциномы шейки матки являются локализация опухоли в цервикальном канале (70,8% случаев), эндофитная и смешанная форма анатомического роста опухоли (73,3%), муцинозный и эндометриодный варианты аденокарциномы (92,5%). Частота поражения лимфатических узлов таза составляет 34,0%. Основными неблагоприятными прогностическими факторами при аденокарциноме шейки матки являются стадия заболевания, тотальное поражение шейки матки, смешанная форма анатомического роста опухоли, глубина инвазии в строму шейки матки более 5 мм, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и некроза в опухоли. Адекватными методами лечения больных аденокарциномой шейки матки 0—IA1 стадий является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с верхней третью влагалища, IA2 стадии — расширенная экстирпация матки, IB—IIA стадий — комбинированное лечение (расширенная экстирпация матки и лучевая терапия), IIB—III (T3) стадий — сочетанная лучевая терапия по радикальной программе.

Ключевые слова: аденокарцинома, шейка матки, диагностика, лечение, прогноз.

В России рак шейки матки (РШМ) занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и 8-е место в структуре смертности от них. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, РШМ удерживает 2-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости (11,5 на 100 000 женщин) после рака тела матки, оставаясь важной проблемой клинической онкогинекологии [2].

По данным разных авторов, аденокарцинома шейки матки (АКШМ) составляет 8—26% случаев РШМ. Считается, что АКШМ имеет более неблагоприятный прогноз, чем плоскоклеточный РШМ. Кроме того, АКШМ реже выявляют на ранних стадиях, поскольку опухоль часто локализуется в цервикальном канале и не визуализируется при гинекологическом осмотре [1; 3; 4].

РШМ в большинстве случаев возникает в зоне трансформации. Резервные клетки зоны трансформации могут дифференцироваться в многослойный плоский, цилиндрический или патологически измененный (дисплазия разной степени тяжести, интраэпителиальный РШМ) эпителий.

Основной причиной РШМ является инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека. При АКШМ вирус папилломы человека типа 18 обнаруживают более чем у 50% больных.

АКШМ обычно развивается в цервикальном канале. Опухоль часто распространяется на тело матки без пора-

жения эктоцервикса. Считают, что АКШМ развивается из резервных клеток, находящихся под цилиндрическим эпителием, выстилающим цервикальный канал и ложные железы шейки матки. В норме ложные железы разветвлены и могут проникать глубоко в мышечный слой шейки матки. Эта анатомическая особенность затрудняет дифференциальную диагностику между АКШМ in situ и инвазивной АКШМ.

Цитологическая диагностика АКШМ более сложна и менее точна, чем плоскоклеточного РШМ. Гинекологическое исследование, кольпоскопия и цитологическое исследование обычно недостаточны, поскольку опухоль чаще локализуется в цервикальном канале. Определенные трудности существуют при дифференциальной диагностике клеток аденокарциномы и цилиндрического эпителия при цитологическом исследовании.

При эндофитной форме анатомического роста АКШМ может достигать больших размеров, но клинически никак не проявляться. В связи с этим для выявления и оценки распространенности опухоли необходим ряд исследований. По мнению некоторых авторов, полноценное стадирование возможно только при лапаротомии.

Нами проанализированы результаты лечения 120 больных с гистологически верифицированной АКШМ 0—IV стадий, которые лечились в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1979 по 2003 г. АКШМ наблюдалась у 2,8% больных РШМ, подвергшихся лечению за этот период (4353 больные). Возраст больных составил в среднем 50,8 года (16—79 лет); 55 (45,8%) больных в возрасте до 50 лет.

Стадию АКШМ определяли по классификации FIGO (Международная федерация гинекологов и акушеров,

2000 г.) и TNM (6-й пересмотр, 2003 г.). Гистологическое строение АКШМ определяли по Международной гистологической классификации опухолей шейки матки (ВОЗ, 2-й пересмотр, 2003 г.).

В 1950 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) включила в классификацию РШМ 0 стадию — преинвазивный РШМ или РШМ *in situ*. Морфологически при АКШМ *in situ* эпителиальный пласт представлен опухолевыми клетками. Опухоль распространяется по поверхности слизистой эндоцервикса без прорастания базальной мембраны, инфильтрации и десмопластической реакции подлежащей стромы, характерных для инвазивного рака. АКШМ *in situ* четко отграничена от соседних нормальных желез и непораженного эпителия самой железы. Морфологическая картина АКШМ *in situ* чрезвычайно разнообразна. В некоторых случаях отмечаются небольшое количество муцина, более выраженная клеточная стратификация, повышенная плотность клеточных элементов эпителиальной выстилки и нарушение полярности. Характерны также увеличение размеров ядер, плеоморфизм и гиперхромазия. Описаны эндоцервикальный, кишечный и эндометриоидный типы АКШМ *in situ*.

В табл. 1 приведено распределение больных АКШМ в зависимости от стадии по классификациям FIGO и TNM.

Одним из факторов, влияющих на выбор метода лечения больных АКШМ, является сопутствующая патология. Из 120 больных, включенных в исследование, у 48 (40,0%) выявлено ожирение: I степени — у 29 (60,4%), II степени — у 13 (27,1%), III степени — у 6 (12,5%). Ишемической болезнью сердца страдали 10 (8,3%) пациенток, гипертонической болезнью — 10 (8,3%), хроническими заболеваниями пищеварительного тракта — 7 (5,8%), заболеваниями легких (хронический бронхит, бронхиальная астма) — 3 (2,5%), сахарным диабетом I типа — 1 (0,8%), мочекаменной болезнью — 1 (0,8%), заболеваниями опорно-двигательного аппарата — 1 (0,8%). Различные сочетания сопутствующих заболеваний выявлены у 27 (22,5%) больных.

Фоновые или предраковые заболевания шейки матки отмечены в анамнезе у 32 (26,7%) больных. Эрозия шейки матки в анамнезе наблюдалась у 23 (19,2%) пациенток, полипы цервикального канала — у 5 (4,2%), дисплазия шейки матки — у 1 (0,8%). У 3 (2,5%) больных отмечено сочетание патологии шейки матки.

При начальных формах АКШМ клинические симптомы отсутствуют или слабо выражены. Клинические симптомы, а именно классическая триада (бели, кровотечение и боль), чаще всего наблюдаются при распространенных формах АКШМ. Одним из основных симптомов АКШМ являются кровянистые выделения из половых путей. В репродуктивном возрасте они носят характер межменструальных ациклических кровянистых выделений. В пременопаузе могут наблюдаться ациклические

Таблица 1
Распределение больных АКШМ в зависимости от стадии

Стадия		Количество наблюдений	
TNM	FIGO	абс.	%
Tis	0	2	1,7
T1a ₁	IA1	1	0,8
T1a ₂	IA2	5	4,1
T1b ₁	IB1	24	20,0
T1b ₂	IB2	6	5,0
T2a	IIA	21	17,5
T2b	IIB	17	14,2
T3a	IIIA	3	2,5
T3b	IIIB	33	27,5
T4	IVA	2	1,7
M1	IVB	6	5,0
Всего		120	100,0

длительные кровянистые выделения. В постменопаузе кровянистые выделения из половых путей разной интенсивности наблюдаются у большинства больных. Однако АКШМ даже при большом распространении не всегда проявляется кровянистыми выделениями. Кровотечения могут появляться вследствие механической травмы (спринцевание, твердый стул, гинекологический осмотр, половой акт и т. д.).

АКШМ может проявляться также белями. Они могут быть водянистыми, слизисто-гнойными, сукровичными. При отторжении некротизированных участков опухоли вскрываются лимфатические сосуды, что приводит к появлению водянистых или окрашенных кровью выделений.

Следующим клиническим проявлением АКШМ является боль, которая указывает на вовлечение в опухолевый процесс нервных стволов и сплетений таза. Локализация и характер боли различны. Чаще всего больные жалуются на боль в пояснице, внизу живота, в области крестца и прямой кишки. При инфильтрации стенок таза и поражении регионарных лимфатических узлов возникает боль в пояснице или внизу живота с иррадиацией в нижние конечности. Гидронефроз и уремия указывают на обширную опухолевую инфильтрацию параметриев и обструкцию мочеточников. При прорастании стенки

мочевого пузыря или прямой кишки возникают дизурия, запоры, примесь крови в моче и кале, свищи. Отеки нижних конечностей указывают на нарушение оттока лимфы и венозной крови из нижних конечностей вследствие поражения опухолью тазовых лимфатических узлов и сдавления (или прорастания) подвздошных сосудов. Часто это встречается при рецидивах заболевания.

Чаще всего при АКШМ отмечается сочетание перечисленных симптомов (в нашем исследовании у 49 больных, 40,8%). Ациклические кровянистые выделения выявлены у 23 (19,2%) больных, контактные кровянистые выделения — у 6 (5,0%). Кровянистые выделения в постменопаузе отмечались у 19 (15,8%) больных. Бели как первый симптом заболевания наблюдались у 5 (4,2%) больных. Боль отмечена у 11 (9,2%) больных, дизурия — у 1 (0,8%). У 6 (5,0%) больных жалоб не было.

В большинстве наблюдений опухоль поражала цервикальный канал (85 больных, 70,8%). Поражение всей шейки матки отмечалось у 26 (21,7%) пациенток, передней губы шейки матки — у 7 (5,8%), задней губы — у 2 (1,7%).

Различают следующие формы анатомического роста опухоли: экзофитная, эндофитная, смешанная. Для АКШМ характерна эндофитная форма анатомического роста опухоли. Шейка матки при этом гипертрофируется, приобретает бочкообразную форму. Это отмечено у 56 (46,7%) больных. Реже встречается экзофитная форма анатомического роста опухоли (32 больные, 26,7%), при которой имеются разрастания опухоли на экзоцервиксе. Смешанная форма анатомического роста опухоли выявлена у 32 (26,7%) больных.

Размер опухоли менее 4 см отмечен у 38 (31,7%) больных АКШМ, более 4 см — у 66 (55,0%) больных. При первичном осмотре опухоль визуально не определялась у 16 (13,3%) больных, т. к. она локализовалась в цервикальном канале, а экзоцервикс был визуально не изменен.

По нашим данным, чаще всего встречается муцинозная (67% наблюдений) и эндометриоидная (25%) АКШМ. Железисто-плоскоклеточный рак диагностирован у 3% больных, АКШМ *in situ* — у 2%, светлоклеточная аденокарцинома — у 1%, серозная аденокарцинома — у 1%, стекловидно-клеточная карцинома — у 1%.

В нашем исследовании преобладали высоко- и умереннодифференцированные опухоли (65 пациенток, 54,2%, и 42 пациентки, 35,0%, соответственно). Низкодифференцированные опухоли выявлены у 6 (5,0%) больных. У 7 (5,8%) больных диагностированы опухоли разной степени дифференцировки.

Инвазия опухоли до 5 мм отмечена у 40 (40,8%) пациенток, более 5 мм — у 58 (59,2%). Инвазию лимфатических сосудов наблюдали у 73 (60,8%) больных. У 27 (22,5%) больных обнаружены некрозы в опухоли.

Метастазы в лимфатических узлах таза обнаружены у 18 (34,0%) из 53 больных, которым выполнена расширенная экстирпация матки. Высокая степень диффе-

ренцировки лимфогенных метастазов наблюдалась у 6 (33,3%) больных, умеренная — у 7 (38,9%), низкая — у 3 (16,7%). Метастазы разной степени дифференцировки отмечены у 1 (5,6%) больной, недифференцированные еще у 1 (5,6%).

Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики АКШМ, большинство больных поступают в стационары со II—III стадиями заболевания. Запущенность в ряде случаев обусловлена отсутствием онкологической настороженности и скрытым течением болезни (локализация опухоли преимущественно в цервикальном канале и эндофитная форма анатомического роста опухоли).

Обследование больных АКШМ складывается из нескольких этапов: сбор анамнеза, общий осмотр, гинекологический осмотр, дополнительные исследования. После визуального осмотра наружных половых органов и осмотра шейки матки в зеркалах выполняются бимануальное гинекологическое исследование, цитологическое исследование мазков с шейки матки, раздельное диагностическое выскабливание матки и биопсия шейки матки. Окончательный диагноз ставят после гистологического исследования. Распространенность опухоли определяют при УЗИ, гистероскопии, цистоскопии, ректороманоскопии, рентгенографии грудной клетки. При необходимости выполняют КТ, МРТ и лапароскопию.

При осмотре шейки матки в зеркалах могут определяться эрозия, узловые и папиллярные образования, увеличение шейки матки, что позволяет заподозрить опухоль. Экзофитная опухоль представляет собой разрастания измененной ткани с участками распада, легко кровоточащей при дотрагивании. При эндофитной опухоли шейка матки плотная, увеличенная, слизистая оболочка темно-багрового цвета с сетью мелких, легко кровоточащих сосудов. При распаде эндофитной опухоли образуются язвы. Возможен переход опухоли на влагалище. При ректовагинальном исследовании оценивают размер, консистенцию, подвижность тела матки, состояние крестцово-маточных связок, придатков матки, стенок и сводов влагалища, параметриев, нижних отделов прямой кишки.

В отсутствие поражения экзоцервикса выполнить кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки для постановки диагноза АКШМ недостаточно. Цитологическое исследование неинформативно у 72 (60,0%) больных.

Раздельное диагностическое выскабливание матки произведено всем 120 (100,0%) больным АКШМ. Оно было информативно у 62 (51,7%) больных. До операции диагноз АКШМ морфологически верифицирован у 102 (85,0%) больных. Диагностические ошибки наблюдались у 18 (15,0%) больных: 17 больным постановлен диагноз рака тела матки, 1 пациентке — диагноз рака яичников.

Опухоль шейки матки выявлена при профилактических осмотрах у 24 (20,0%) больных, при появлении клинических симптомов — у 96 (80,0%).

Стадию заболевания по классификации FIGO определяли по результатам гистологического исследования послеоперационного материала и дополнительных исследований (табл. 1).

Лечение больных АКШМ в настоящее время развивается в четырех направлениях: хирургическое, лучевое, комбинированное и комплексное. Тактика лечения зависит от распространенности процесса, возраста, состояния репродуктивной функции и наличия сопутствующих заболеваний.

В нашем исследовании комбинированное лечение проведено 70 (58,3%) больным, хирургическое — 14 (11,7%), лучевое — 19 (15,8%), комплексное — 12 (10,0%), химиотерапия — 4 (3,3%), симптоматическое — 1 (0,8%).

Хирургическое лечение больных АКШМ как самостоятельный метод применяют при 0—IA2 стадиях.

Адекватным объемом хирургического вмешательства при микроинвазивной АКШМ является экстрафасциальная экстирпация матки без придатков у женщин до 45 лет и с придатками — у больных старше указанного возраста. Объем вмешательства может быть ограничен конизацией шейки матки только у женщин детородного возраста при необходимости сохранения репродуктивной функции. В таких случаях обязательно проводят интраоперационное гистологическое исследование удаленного конуса тканей, края которого не должны содержать опухолевых клеток.

Если при глубине инвазии в строму до 3 мм имеются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. В этом случае показана модифицированная расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков). Выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки показано при АКШМ IA2 стадии.

В нашем исследовании только хирургическому лечению подверглись 14 пациенток, что составило 11,7% от общего количества больных АКШМ. Восьми (57,1%) больным выполнена экстирпация матки с придатками, 6 (42,9%) — расширенная экстирпация матки с придатками.

Лучевую терапию как самостоятельный метод лечения используют при АКШМ всех стадий, однако чаще при IIB—III стадиях. На ранних стадиях она так же эффективна, как и хирургическое лечение. Однако осложнения лучевой терапии более тяжелые. Одним из них является утрата функции яичников. По этой причине при АКШМ ранних стадий у женщин репродуктивного возраста методом выбора является хирургическое лечение. Как правило, проводят сочетанную лучевую терапию. Брахиотерапия позволяет устанавливать источники излучения непосредственно у первичной опухоли и подвести дозу, необходимую для ее полного разрушения. Дистанционное облучение применяют для воздействия на зоны регионарного метастазирования и инфильтраты в параметральной клетчатке.

В нашем исследовании только лучевое лечение проведено 19 (15,8%) больным. По стадиям больные распределены следующим образом: IB2 — 1 (5,3%), IA — 2 (10,5%), IIB — 5 (26,3%), IIIA — 2 (10,5%), IIIB — 7 (36,8%), IVA — 1 (5,3%) и IVB — 1 (5,3%). Все больные получили сочетанную лучевую терапию (дистанционное γ -облучение малого таза и внутриволостная лучевая терапия ^{60}Co). Большинству больных (16 (84,2%) больных) проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. Суммарная очаговая доза на точку А варьировала от 30,1 до 90,0 Гр, на точку В — от 20,1 до 70,0 Гр.

Для улучшения отдаленных результатов лечения АКШМ применяют комбинированное лечение, которое включает операцию и лучевую терапию в разной последовательности.

Предоперационное облучение направлено на уменьшение диссеминации опухолевых клеток и размеров опухоли, что дает возможность выполнить затем радикальное хирургическое вмешательство.

В настоящее время наиболее распространенной во всем мире является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма. Эту операцию в сочетании с лучевой терапией в разной последовательности применяют для лечения РШМ IB—IA стадий. Отдельные авторы допускают комбинированное лечение при РШМ IIB стадии.

Послеоперационное облучение проводят больным, имеющим противопоказания к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс или объемные образования придатков матки), при наличии неблагоприятных прогностических факторов (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I—III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах), а также больным с начальными формами рака, у которых при послеоперационном гистологическом исследовании выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось.

В нашем исследовании комбинированное лечение проведено 70 (58,3%) больным. У 16 (22,9%) из них была IB1, у 15 (21,4%) — IA и у 21 (30,0%) — IIB (метастатический вариант) стадии заболевания.

Операция с последующей лучевой терапией выполнена 46 (65,7%) больным. Комбинированное лечение по схеме — предоперационная лучевая терапия + операция + послеоперационная лучевая терапия — проведено 13 (18,6%) больным. Комбинированное лечение с использованием лучевой терапии и гормонотерапии проведено 5 (7,1%) больным (1 больная, 1,4%, АКШМ IIIA стадии и 4 больных, 5,6%, АКШМ IIIB стадии). Гормонотерапию проводили по схемам: 17-оксипрогестерона капронат, 500 мг в/м 2 раза в неделю; триамцинолон, 15 мг/сут, и гестонорон, 200 мг в/м 1 раз в неделю; медроксипрогестерон, 500 мг в/м 1 раз в неделю. Комбинированное лечение (операция + химиотерапия) проведено 3 (4,3%) боль-

ным АКШМ IIA, IIIB и IVB стадий. Применяли следующие комбинации препаратов: (1) цисплатин, блеомицин, фторурацил; (2) карбоплатин, доксорубицин, фторурацил.

Из 70 больных АКШМ, которым проведено комбинированное лечение, 16 (22,9%) на первом этапе подверглись предоперационной лучевой терапии. Двенадцати (75,0%) из этих больных проведена сочетанная лучевая терапия. После хирургического вмешательства лучевая терапия проведена 59 (84,3%) больным. Тринадцать (22,0%) из них получили предоперационную лучевую терапию. В послеоперационном периоде больным АКШМ в основном проводили сочетанную лучевую терапию (41 больная, 69,5%).

При комбинированном лечении у половины больных (32, 47,8%) суммарная очаговая доза на точку А составила 50,1—60,0 Гр, на точку В — 40,1—50,0 Гр.

Основным видом хирургического вмешательства при комбинированном лечении АКШМ была расширенная экстирпация матки с придатками (40 больных, 61,5%), 25 (38,5%) больным выполнена экстирпация матки с придатками.

Двенадцати (10,0%) больным проведено комплексное лечение. По стадиям больные распределены следующим образом: IA2 стадия — 2 (16,7%), IB1 — 2 (16,7%), IIA — 2 (16,7%), IIB — 2 (16,7%), IIIB (метастатический вариант) — 3 (25,0%) и IVB — 1 (8,3%).

Комплексное лечение, состоящее из операции, лучевой терапии и химиотерапии, проведено 6 больным (IIA стадия — 1, IIB — 1, IIIB — 3 и IVB — 1). Еще 6 больным проведено комплексное лечение, состоящее из операции, лучевой терапии и гормонотерапии (IA2 стадия — 2, IB1 — 2, IIA — 1 и IIB — 1).

Таким образом, адекватными методами лечения больных АКШМ 0—IA1 стадий является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с верхней третью влагалища, IA2 стадии — расширенная экстирпация матки, IB—IIA стадий — комбинированное лечение (расширенная экстирпация матки и лучевая терапия), IIB—III (T3) стадий — сочетанная лучевая терапия по радикальной программе.

Как известно, отдаленные результаты лечения являются основным критерием оценки его эффективности. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных АКШМ I—III стадий составила 68,7±5,7 и 67,3±5,8% соответственно (табл 2).

Нами проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости больных АКШМ в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза: стадии заболевания, возраста, локализации, размеров, формы анатомического роста и гистологического строения опухоли, степени ее дифференцировки, глубины инвазии, наличия некрозов в опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также методов лечения.

Одним из важных факторов прогноза при РШМ является локализация опухоли. В нашем исследовании от-

Таблица 2

Выживаемость больных АКШМ в зависимости от стадии, %

Стадии	Пятилетняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
IB1	93,9±4,3	77,8±2,1
IB2	75,0±2,2	75,0±2,2
IIA	88,9±1,4	87,5±2,8
IIB	69,3±5,2	43,4±3,1
IIIB	65,7±3,7	52,2±1,8

мечена прямая зависимость между локализацией первичной опухоли и 5-летней выживаемостью при АКШМ. При тотальном поражении шейки матки 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных составила 34,7±3,8 и 32,7±2,1% соответственно. При локализации опухоли в цервикальном канале эти показатели составили 72,8±5,2 и 70,1±4,8% соответственно ($p < 0,05$).

При анализе отдаленных результатов лечения больных АКШМ в зависимости от формы анатомического роста опухоли получены следующие результаты. При экзофитной форме анатомического роста опухоли 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных составила 79,9±3,7 и 76,1±5,5%, при эндофитной — 73,0±3,2 и 70,6±2,8%, при смешанной — 63,6±6,5 и 61,3±3,1% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении 5-летней общей выживаемости больных с экзофитной и со смешанной формами анатомического роста опухоли).

По нашим данным, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных АКШМ с глубиной инвазии менее 5 мм составила 85,5±3,0 и 78,7±3,5%, при глубине инвазии опухоли более 5 мм — 81,6±6,9 и 60,1±2,8% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении 5-летней безрецидивной выживаемости).

При наличии некроза в опухоли 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 58,6±4,3 и 58,3±5,1%, в отсутствие некроза — 76,0±4,6 и 72,7±3,6% соответственно ($p < 0,05$).

При анализе выживаемости больных АКШМ в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах таза установлено, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных в группе с метастазами в регионарных лимфатических узлах составила 61,6±4,4 и 57,0±3,6%, в группе больных без метастазов — 81,5±2,8 и 72,5±2,1% соответственно ($p < 0,05$).

Мы проанализировали также выживаемость больных АКШМ в зависимости от методов лечения. После хирургического лечения 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных составила 80,9±1,7 и 57,1±2,4%, пос-

ле комбинированного лечения — $76,3 \pm 2,2$ и $75,4 \pm 3,8\%$, после комплексного лечения — $71,4 \pm 4,3$ и $71,4 \pm 4,3\%$, после лучевой терапии — $66,7 \pm 2,9$ и $48,3 \pm 3,4\%$ соответственно. При сравнении 5-летней общей выживаемости в зависимости от проведенного лечения установлено, что после хирургического, комбинированного и комплексного лечения она была статистически достоверно выше, чем после лучевой терапии ($p = 0,02$, log-rank). При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости показано, что после комбинированного лечения она была статистически достоверно выше, чем после лучевой терапии ($p = 0,04$, log-rank).

Таким образом, на основании исследований нам удалось выявить значимые неблагоприятные факторы прогноза при АКШМ: стадия заболевания, локализация опухоли (тотальное поражение шейки матки), смешанная форма анатомического роста, глубина инвазии в строму

шейки матки более 5 мм, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах таза и полей некроза в опухоли. Кроме того, следует отметить тенденцию к ухудшению отдаленных результатов лечения при опухолях с разной степенью дифференцировки и при муцинозной АКШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — С-Пб.: Фолиант, 2002.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. — М., 2005. — 268 с.
3. Leminen A., Paavonen J., Forss M. et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix // Cancer. — 1990. — Vol. 65, N 1. — P. 53—59.
4. Vesterinen E., Forss M., Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements // Gynecol. Oncol. — 1989. — Vol. 33. — P. 49—53.

Поступила 15.05.2006

*S. A. Sargsyan, V. V. Kuznetsov, M. A. Shabanov, A. I. Lebedev,
K. Yu. Morkhov, V. M. Nechushkina, A. V. Nalbandyan*
ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX
*Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

Treatment outcomes were assessed in 120 patients with stage 0—IV adenocarcinoma of the uterine cervix. Clinical course of adenocarcinoma of the uterine cervix was characterized by tumor location in the cervical canal (70.8% of cases), endophytic or mixed tumor growth (73.3%), mucinous or endometrioid adenocarcinoma type (92.5%). Pelvic lymph node involvement was encountered in 34.0% of cases. Principal factors of poor prognosis in adenocarcinoma of the uterine cervix were disease stage, total cervix involvement, mixed type of tumor growth, more than 5 mm cervical stroma invasion, regional lymph node involvement and tumor necrosis. Adequate treatments of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix include surgery with extirpation of the uterus and the vaginal upper third in stage 0—IA1, wide extirpation of the uterus in stage IA2, combined modality treatment (wide extirpation of the uterus plus radiotherapy) in stage IB—IIA and radical combination radiotherapy in stage IIB—III (T3) disease.

Key words: adenocarcinoma, uterine cervix, diagnosis, treatment, prognosis.

Е. И. Тамаркина¹, Е. Б. Миронова², О. В. Жаркова³, С. А. Коробкин¹,
В. О. Тамаркин¹, И. В. Вихлянов⁴, В. В. Карасева⁵

ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

¹ МУ Городская больница №1, Прокопьевск

² НИИ гастроэнтерологии Сибирского государственного
медицинского университета, Томск

³ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово

⁴ Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

⁵ Компания «Эли Лилли Восток С. А.», Москва

Целью работы являлось улучшение результатов лечения больных неоперабельными формами рака органов полости рта и ротоглотки. В исследование включено 169 больных, 117 из которых получали химиолучевое лечение и 52 (контрольная группа) — только лучевую терапию. Применение методик, включающих индукционную химиотерапию и одновременное химиолучевое лечение с нетрадиционным фракционированием, позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с применением только лучевой терапии.

Ключевые слова: рак органов полости рта и ротоглотки, химиолучевое лечение.

Отмечается неуклонный рост заболеваемости раком органов полости рта и ротоглотки (на 15—17% за последние 15 лет). К сожалению, увеличивается и темп прироста стандартизованных показателей смертности от рака этой локализации [1; 3].

Отличительными особенностями новообразований органов полости рта и ротоглотки являются быстрый рост, раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование, резистентность к разным видам лечения и высокая смертность, достигающая 60—70% [12]. Несмотря на доступность опухолей органов полости рта и ротоглотки для визуального осмотра и совершенствование методов диагностики, более чем у двух третей больных диагностируют распространенный опухолевый процесс [13]. У 50% больных к началу лечения определяются метастазы в регионарных лимфатических узлах [10]. Низкая эффективность лечения новообразований органов полости рта и ротоглотки связана в основном с трудностью излечения больных местнораспространенными опухолями III—IV стадий. Если 5-летняя общая выживаемость при раке органов полости рта и ротоглотки всех стадий колеблется от 13 до 40%, то, по сводным статистическим данным, 3-летняя общая выживаемость при опухолях III стадии достигает лишь 33%, а IV стадии — 5—11% [9; 11]. Воз-

можности радикального лечения больных ограничены. Частота рецидивов после хирургического лечения даже в резектабельных случаях достигает 60%, а отдаленных метастазов — 18% [8; 16].

Число больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком органов полости рта и ротоглотки велико, что и определяет актуальность разработки новых методов его лечения. Традиционным методом лечения злокачественных опухолей этой локализации является лучевая терапия, которая в качестве самостоятельного метода лечения применяется при опухолях T1—2. Пятилетняя общая выживаемость при этом составляет 60—90%. Пятилетняя общая выживаемость при проведении только лучевого лечения при опухолях III стадии не превышает 30%, IV стадии — 5—10% [2; 9; 10]. Неудовлетворенность результатами лечения, необходимость воздействия на регионарные метастазы побуждают к разработке новых методов лечения, в частности к сочетанию лучевой терапии с разными режимами химиотерапии.

Целью настоящего исследования являлась разработка оптимального варианта химиолучевого лечения неоперабельных форм рака органов полости рта и ротоглотки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Применены три варианта химиолучевого лечения. Сорока шести больным (1-я группа) проведено последовательное химиолучевое лечение. На первом этапе лечения эти больные получали по 2 курса химиотерапии с интервалом 3—4 нед и последующей оценкой эффективности

лечения. Полихимиотерапия включала в себя три препарата: цисплатин, фторурацил и метотрексат. Цисплатин вводили в/в в дозе 100 мг/м² в 1-й день лечения на фоне гипергидратации по общепринятой методике. Фторурацил применяли в дозе 1000 мг/м²/сут в виде инфузии в течение 120 ч с помощью дозатора лекарственных веществ в 1—5-й дни лечения. Обоснованием для комбинации цисплатина и фторурацила явились данные об их синергизме [5; 7; 14]. Метотрексат включен в комбинацию, поскольку он обладает противоопухолевой активностью при плоскоклеточном раке головы и шеи. Метотрексат вводили в/в в дозе 7 мг/м² в 1—5-й дни лечения. На втором этапе лечения проводили дистанционную γ -терапию (разовая очаговая доза 2 Гр, режим облучения 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза 62—66 Гр).

Тридцати девяти больным (2-я группа) проводили одновременную химиолучевую терапию. Введение цисплатина в дозе 30 мг/м² 1 раз в неделю до суммарной дозы 200—300 мг осуществляли на фоне традиционной γ -терапии (разовая очаговая доза 2 Гр, режим облучения 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза 62—66 Гр). Применение цисплатина основано не только на непосредственном противоопухолевом действии, но и на известном явлении химической радиосенсибилизации, которая позволяет повысить эффективность лучевой терапии [4; 6; 15].

Тридцать два пациента (3-я группа) получали химиотерапию (фторурацил, 350 мг/м² в виде в/в инфузии в течение 2 ч в 1—5-й дни каждого из этапов лечения; цисплатин, 30 мг/м² 1 раз в неделю во время лучевой терапии до суммарной дозы 200—300 мг) и дистанционную γ -терапию методом гиперфракционирования (разовая очаговая доза 1,25 Гр 2 раза в день с интервалом 5—6 ч, режим облучения 5 раз в неделю, расщепленным курсом в 2 этапа до суммарной очаговой дозы 70 Гр, что соответствует 66—68 Гр по изоэффекту).

С целью сравнительной оценки эффективности предложенных методик химиолучевого лечения в исследование включена 4-я группа (контрольная), по исходным параметрам соответствующая основным. В контрольную группу вошли 52 пациента, получавших только дистанционную γ -терапию в режиме классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 62—66 Гр.

Во всех группах в зону облучения входили первичная опухоль и зоны регионарного метастазирования. При полной или частичной регрессии, достигнутой во время химиотерапии, границы поля облучения определяли с учетом исходных размеров опухоли. После лучевой терапии эффективность лечения оценивали повторно.

Характеристики больных представлены в табл. 1. В каждой из исследуемых групп преобладали мужчины, что характерно для данной патологии. Анализ возрастного распределения показал, что чаще всего рак органов полости рта и ротоглотки встречается в 4—6-й декадах жизни. Общее состояние больных оценивали по пятибалльной шкале ВОЗ. У подавляющего большин-

Таблица 1
Характеристики больных^a

Характеристики	Последовательное химиолучевое лечение (1-я группа)	Одновременное химиолучевое лечение (2-я группа)	Химиолучевое лечение с гиперфракционированием (3-я группа)	Лучевая терапия (4-я группа)
Пол				
мужской	40 (86,9)	34 (87,2)	29 (90,6)	46 (88,5)
женский	6 (13,1)	5 (12,8)	3 (9,4)	6 (11,5)
Возраст, годы				
30—39	2 (4,3)	3 (7,7)	1 (3,1)	3 (5,8)
40—49	15 (32,6)	12 (30,8)	9 (28,1)	14 (26,9)
50—59	18 (39,1)	14 (35,9)	11 (34,4)	19 (36,5)
60—69	9 (19,6)	8 (20,5)	9 (28,1)	13 (25,0)
70—79	2 (4,3)	2 (5,1)	2 (6,3)	3 (5,8)
Общее состояние больных, баллы				
0	12 (26,1)	10 (25,7)	8 (25,0)	13 (25,0)
1	20 (43,5)	16 (41,0)	13 (40,6)	22 (42,3)
2	11 (23,9)	11 (28,2)	9 (28,1)	13 (25,0)
3	3 (6,5)	2 (5,1)	2 (6,3)	4 (7,7)
Всего	46 (100,0)	39 (100,0)	32 (100,0)	52 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках указаны проценты.

ства больных общее состояние либо не было нарушено (0 баллов), либо имелись незначительные нарушения (1 балл). Изменения общего состояния, оценивавшиеся по шкале ВОЗ в 2 балла, отмечены не более чем у трети больных. В табл. 2 представлены характеристики опухолевого процесса. Она наглядно демонстрирует отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами по основным прогностическим факторам. У больных несколько чаще отмечали поражение слизистой оболочки органов полости рта. Кроме того, у большинства больных наблюдали язвенно-инфильтративную и язвенную формы роста. Морфологическая верификация диагноза выполнена у всех пациентов до начала лечения.

Таблица 2

Характеристики опухолевого процесса^a

Характеристики	Последовательное химиолучевое лечение (1-я группа)	Одновременное химиолучевое лечение (2-я группа)	Химиолучевое лечение с гиперфракционированием (3-я группа)	Лучевая терапия (4-я группа)
Локализация первичной опухоли				
органы полости рта	24 (52,2)	22 (56,4)	18 (52,2)	28 (53,8)
ротоглотка	22 (47,8)	17 (43,6)	14 (43,8)	24 (46,2)
Форма роста				
папиллярная	7 (15,2)	4 (10,3)	3 (9,4)	5 (9,6)
преимущественно язвенная	9 (19,6)	8 (20,5)	8 (25,0)	13 (25,0)
язвенно-инфильтративная	24 (52,2)	22 (56,4)	17 (53,1)	27 (51,9)
инфильтративная	6 (13,0)	5 (12,8)	4 (12,5)	7 (13,5)
Распространенность				
T3—4N0M0	11 (23,9)	9 (23,1)	6 (18,7)	8 (15,4)
T2—4N1—2M0	31 (67,4)	27 (69,2)	23 (71,9)	39 (75,0)
T2—4N3M0	4 (8,7)	3 (7,7)	3 (9,4)	5 (9,6)
Степень дифференцировки				
высокая	7 (15,2)	5 (12,8)	5 (15,6)	8 (15,4)
умеренная	25 (54,4)	22 (56,4)	18 (56,2)	27 (51,9)
низкая	12 (26,1)	10 (25,7)	7 (21,9)	15 (28,9)
без указания	2 (4,3)	2 (5,1)	2 (6,3)	2 (3,8)
Всего	46 (100,0)	39 (100,0)	32 (100,0)	52 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках указаны проценты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами изучена непосредственная эффективность лечения в зависимости от методики (табл. 3). Ее оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Общий эффект последовательного химиолучевого лечения при применении на первом этапе комбинации фторурацила (длительная инфузия), цисплатина и метотрексата (2 курса) составил 73,9%. Полные регрессии зарегистрированы у

Таблица 3

Непосредственные результаты лечения^a

Эффект	Последовательное химиолучевое лечение (1-я группа)	Одновременное химиолучевое лечение (2-я группа)	Химиолучевое лечение с гиперфракционированием (3-я группа)	Лучевая терапия (4-я группа)
Полная регрессия	16 (34,8)	12 (30,8)	12 (37,5)	8 (15,4)
Частичная регрессия	18 (39,1)	15 (38,5)	13 (40,6)	14 (26,9)
Стабилизация	10 (21,7)	9 (23,0)	5 (15,6)	25 (48,1)
Прогрессирование	2 (4,4)	3 (7,7)	2 (6,3)	5 (9,6)
Всего	46 (100,0)	39 (100,0)	32 (100,0)	52 (100,0)

^a В таблице приведено число больных, в скобках указаны проценты.

34,8% больных. При одновременном химиолучевом лечении общий эффект составил 69,3%, частота полных регрессий — 30,8%. В 3-й группе полные регрессии наблюдали у 37,5% больных, частичные — у 40,6%. Таким образом, общий эффект химиолучевого лечения в данной группе оказался самым высоким (78,1%). Кроме того, непосредственные результаты химиолучевого лечения оказались статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, где проводили только лучевую терапию. Общий эффект в контрольной группе составил 42,3%.

Во время химиотерапии в рамках последовательного химиолучевого лечения лейкопения I—II степени наблюдалась в 39,6%, III—IV степени — в 17,1% случаев. Анемия I—II степени зарегистрирована у 13,2% больных. Среди негематологических побочных действий чаще всего наблюдали диарею I—II степени (32,1% случаев). Применение антиэметиков позволило снизить частоту тошноты и рвоты. Так, тошнота и рвота I—II степени отмечены у 47,2% больных, III степени — у 20,8%. Стоматит I—II степени наблюдали у 20,8% пациентов, протеинурию I—II степени — у 28,3%, алопецию I—II степени — у 11,3%. В группе больных, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционирования, лучевой эпителиит развивался раньше, поэтому у всех больных после подведения изоэффективной дозы 33 Гр лечение прерывали. В основном наблюдался островковый эпителиит (37,5% случаев) и легко купировался на фоне симптоматической терапии. Только у 3 (9,3%) больных эпителиит был сливным, поэтому лечение было прервано после подведения изоэффективной дозы 30 Гр. Для восстановления слизистых было достаточно 10—14 сут.

Отдаленные результаты лечения оценены по показателям 2-летней общей выживаемости (рис. 1). В группах получавших химиолучевое лечение по сравнению с

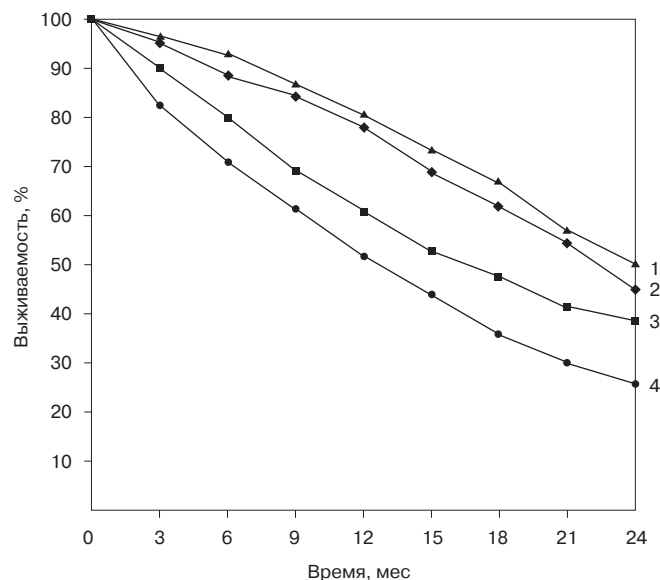


Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость больных в зависимости от методики лечения.

1 — химиолучевое лечение с гиперфракционированием; 2 — последовательное химиолучевое лечение; 3 — одновременное химиолучевое лечение; 4 — лучевая терапия.

группой получавших только лучевую терапию отмечено не только улучшение непосредственных результатов, но и увеличение продолжительности жизни больных. Наивысшая 2-летняя общая выживаемость была в группе больных, получавших лучевую терапию в режиме гиперфракционирования (50,4%). Она почти в 2 раза превысила аналогичный показатель в группе получавших только лучевую терапию (26,1%). При последовательном химиолучевом лечении 2-летняя общая выживаемость почти на 20% превысила таковую в контрольной группе (45,5%). При одновременном химиолучевом лечении 2-летняя общая выживаемость составила 39,2%.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования показали преимущества последовательного химиолучевого лечения и одновременного химиолучевого лечения с гиперфракционированием. Эти методики позволяют добиться более высоких непосредственных результатов за счет преодоления радиорезистентности опухоли, а также увеличить 2-летнюю общую выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / Давыдов М. И., Аксель Е. М. (ред.). — М., 2005.
2. Кондратьева А. П. Лучевая терапия злокачественных опухолей // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, №10. — С. 628—633.
3. Харченко Н. В., Старинский В. В., Петрова Г. В. и др. Смертность населения России от злокачественных новообразований в 2000 г. // Рос. онкол. журн. — 2002. — №4. — С. 37—40.
4. Adelstein D. J., Saxton J. P., Lavertu P. et al. A phase II randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results // Head Neck. — 1997. — Vol. 19. — P. 567—575.
5. Forastiere A. A., Metch B., Schuler D. E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a southwest oncology group study // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10, N 8. — P. 1245—1251.
6. Fountzilias G., Athanassiadis A., Nikolaou A. et al. Accelerated bifractionated radiation with concurrent cisplatin administration in locally advanced head and neck cancer: a feasibility study // Tumori. — 1997. — Vol. 83, N 4. — P. 735—739.
7. Jacobs C., Lyman G., Velez-Garcia E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10, N 2. — P. 257—263.
8. Jones A. S., Houghton D. J., Beasley N. J. et al. Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s // Clin. Otolaryngol. — 1998. — Vol. 23, N 4. — P. 319—325.
9. Laramore G. E., Coltrera M. D., Karen J. H. Tumors of Head and Neck / Clinical Oncology. — 12th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 405—461.
10. Lefebvre J. L., Lartigau E., Kara A. et al. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer / Gospodarowicz M. K. (ed.). Prognostic Factors in Cancer. — 2th ed. — New York: John Wiley and sons, 2001. — P. 151—166.
11. Pericot J., Escriba J. M., Valdes A. et al. Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx // J. Cranio-maxillofacial Surg. — 1996. — Vol. 28, N 1. — P. 69—73.
12. Pignon J. P., Bourhis J. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 949—955.
13. Schantz S. P., Harrison L. B., Forastiere A. A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx / Devita V. T., Jr., Hellman S., Rosenberg S. A. (eds.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. — P. 797—860.
14. Schneider M. Chemotherapy of epidermoid cancer of the oropharyngeolaryngeal region // Rev. Prat. — 1995. — Vol. 45, N 7. — P. 839—842.
15. Serdio J. L., Villar A., Martinez J. C. et al. Chemotherapy as a part of each treatment fraction in a twice-a-day hyperfractionated schedule: a new chemoradiotherapy approach for advanced head and neck cancer // Head Neck. — 1998. — Vol. 20, N 6. — P. 489—496.
16. Vokes E. E., Weichselbaum R. R., Lippman S. M. et al. Head and neck cancer // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328, N 3. — P. 184—194.

Поступила 01.08.2006

*E. I. Tamarkina¹, E. B. Mironova², O. V. Zharkova³, S. A. Korobkin¹, V. O. Tamarkin¹,
I. V. Vihlyanov⁴, V. V. Karaseva⁵*

**CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CANCER
OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX**

¹ Municipal Hospital No. 1, Prokopyevsk

² Gastroenterology Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk

³ Regional Cancer Clinic, Kemerovo

*⁴ Altai Affiliation, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS,
Altai Regional Cancer Clinic, Barnaul*

⁵ Eli Lilly East S. A., Moscow

The purpose of this study was to improve treatment outcomes in patients with inoperable cancer of the oral cavity and oropharynx. A total of 169 patients were enrolled of whom 117 received chemoradiotherapy and 52 (control) were given radiotherapy alone. Treatments including induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy by nonconventional fractionation improved immediate and follow-up outcomes as compared to radiotherapy alone.

Key words: oral and oropharyngeal cancer, chemoradiotherapy.

ДИСКУССИЯ

С. Субраманиан^{1,2}, В. Л. Любаев¹, В. Ж. Бржезовский¹, А. А. Айдарбекова¹
**КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ШЕИ:
НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕХОДА НА СОВРЕМЕННУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

¹ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Кафедра онкологии, Московская медицинская академия
им. И. М. Сеченова, Москва

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи встречается чаще всего при раке органов головы и шеи. Основным методом лечения регионарных метастазов является хирургический, т. е. выполнение различных шейных диссекций. В современной онкологии широко внедрены в практику функционально-щадящие операции. Выполнение функционально-щадящих шейных диссекций стало возможным благодаря знанию закономерностей метастазирования различных опухолей этой локализации в лимфатические узлы шеи. В данной работе обоснована необходимость внедрения в онкологическую практику современной классификации уровней лимфатических узлов шеи.

Ключевые слова: шея, лимфатические узлы, классификация, регионарные метастазы, шейные диссекции.

В русскоязычных странах традиционно обозначают группы лимфатических узлов шеи в соответствии с анатомическими областями шеи: подбородочные, поднижнечелюстные, верхняя, средняя или нижняя яремные группы, надключичные, претрахеальные, паратрахеальные лимфатические узлы и лимфатические узлы бокового треугольника шеи. В клинической практике часто встречаются такие неточные термины, как «шейно-надключичные лимфатические узлы», «шейно-надключичная зона». Надключичная зона является частью шеи, поэтому эти термины, по сути дела, означают «шейно-шейные лимфатические узлы» и «шейно-шейная зона». И это несмотря на то, что в некоторых странах бывшего Советского Союза и Восточной Европы уже давно применяются классификации лимфатических узлов по уровням. Наиболее общепризнанной является классификация Американского объединенного комитета по изучению злокачественных опухолей (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, ААОННС) 2001 г., которая отвечает совре-

менным требованиям клиники, удобна в использовании и легка для запоминания.

Впервые распространение злокачественной опухоли по лимфатическим сосудам описал Н. F. Le Dran (1685—1770). В 1840 г. А. Соорег исследовал лимфатические сосуды при раке молочной железы и подтвердил наличие в них опухолевых клеток, т. е. факт лимфогенного метастазирования. В 1860 г. R. Virchow дополнил наблюдения А. Соорег тем, что лимфатические узлы создают определенный барьер для диссеминации опухолевых клеток.

Около 300 из 800 лимфатических узлов в организме человека находятся в области головы и шеи. Плоскоклеточный рак головы и шеи в основном метастазирует лимфогенным путем и значительно реже гематогенным. Исследования выявили определенные закономерности оттока лимфы в области головы и шеи. Это имеет огромное значение с онкологической точки зрения, поскольку закономерности метастазирования опухолей основаны на топографии лимфатической системы.

Метастазы в лимфатических узлах шеи чаще всего наблюдаются при злокачественных опухолях органов головы и шеи. Одним из основных методов лечения регионарных метастазов является шейная диссекция в различных ее вариантах. В 1906 г. G. Crile описал радикальную шейную диссекцию, при выполнении которой единым блоком удаляются все группы лимфатических

узлов шеи вместе с окружающей клетчаткой, грудино-ключично-сосцевидной мышцей, добавочным нервом и внутренней яремной веной. В русской литературе эта операция получила название «операция Крайла», хотя за рубежом этот термин не используется. Благодаря Н. Martin в 1950-х гг. радикальная шейная диссекция в том виде, в котором она была описана G. Crile, получила мировое признание [14].

Если 40 лет назад хирурги во всем мире проводили радикальную шейную диссекцию (операция Крайла) при поражении любых групп лимфатических узлов шеи, то уже в конце 1960-х гг. некоторые хирурги-онкологи начали задумываться о сохранении отдельных групп лимфатических узлов и некоторых анатомических структур, таких, как добавочный нерв, грудино-ключично-сосцевидная мышца и внутренняя яремная вена, в зависимости от локализации первичной опухоли или распространенности опухолевого процесса [3]. В зависимости от объема удаляемых структур такие варианты вмешательства стали называться модифицированной радикальной шейной диссекцией, функциональной шейной диссекцией, селективной (избирательной, выборочной) шейной диссекцией, расширенной шейной диссекцией и т. д.

В 1963 г. советский ученый Г. В. Фалилеев предложил варианты функционально-щадящих операций при метастазах в лимфатических узлах шеи [4]. В 1969 г. А. И. Пачес и Г. В. Фалилеев описали их как «фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи» [3]. Это вмешательство подразумевает сохранение добавочного нерва, внутренней яремной вены и грудино-ключично-сосцевидной мышцы. В 1967 г. Е. Восса и О. Pignattaro предложили разные варианты функционально-щадящих и радикальных с онкологических позиций операций [6]. Однако из названий этих вмешательств невозможно было понять, какие группы лимфатических узлов шеи удалены, а какие сохранены. В связи с этим многие зарубежные хирурги с начала 1980-х гг. стали дополнительно указывать уровни удаляемых лимфатических узлов, например «селективная шейная диссекция (II—VI уровни)» (этот вариант шейной диссекции выполняют при раке щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи с одной стороны). Ограничение объема вмешательств на лимфатических коллекторах стало возможным благодаря изучению закономерностей метастазирования злокачественных опухолей головы и шеи. Классификация лимфатических узлов шеи облегчает эту задачу и позволяет специалистам легко понимать друг друга.

В 1938 г. Н. Rouviere предложил классификацию шейных лимфатических узлов, в основу которой была положена топографическая анатомия шеи [17]. P. Poirer, A. Charpy, H. Trotter и Н. Rouviere впервые указали на значение лимфатических узлов по ходу яремной вены и разделили их на три группы — верхняя, средняя и нижняя яремные [15; 18; 23]. Классификацию Н. Rouviere применяли во всем мире около 40 лет.

В 1981 г. J. Shah с соавт. предложили заменить классификацию Н. Rouviere более простой, в которой выделено несколько уровней лимфатических узлов. С тех пор разными авторами предложено множество вариантов этой классификации, в которых выделены уровни, области или зоны [13; 16; 20; 21; 25; 26]. Новые классификации основаны на клинических и патофизиологических данных, накопленных за многие десятилетия. Современные классификации лимфатических узлов шеи клинически обоснованы и удобны для определения объема шейной диссекции. Современная классификация Американского объединенного комитета по изучению злокачественных опухолей и Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи изменена К. Robbins с соавт. в 2000 г. и утверждена AJCC-ААОHNS в 2001 г. В ней предложено разделить 3 уровня на подуровни (табл. 1 и рис. 1).

Классификация лимфатических узлов по уровням известна во всем мире, удобна в использовании, легка для запоминания и, что самое главное, позволяет специалистам говорить на одном языке. Она уже стала основой для классификации шейных диссекций.

Использование классификации лимфатических узлов шеи по уровням позволит решить целый ряд проблем, возникающих, в частности:

- 1) при определении объема хирургического вмешательства и планировании лучевой терапии;
- 2) при обращении больного, лечившегося в одном лечебном учреждении, в другое с выпиской, в которой указано, что больному проведено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и не указан точный объем вмешательства.

В первой ситуации, где по заключению УЗИ имеется поражение шейно-надключичной зоны без указания уровней, нам трудно оценить объем поражения. Во второй ситуации без протокола хирургического вмешательства невозможно узнать точный объем ранее выполненной операции.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ШЕИ

Согласно современной классификации, выделяют 6 уровней и 6 подуровней лимфатических узлов шеи. Все уровни обозначены римскими цифрами, а подуровни — буквами А и В. Уровни лимфатических узлов определяют только в пределах шеи. Верхняя медиастинальная группа лимфатических узлов, ранее составлявшая VII уровень, теперь называется традиционно. То же касается некоторых групп лимфатических узлов, расположенных в области головы и шеи (см. ниже).

В табл. 1 подробно описаны границы всех уровней. Особое внимание следует обратить на границу между уровнями IB и IА, которой, согласно последней классификации, является шилоподъязычная мышца, а не заднее брюшко двубрюшной мышцы. Кроме того, вирховский лимфатический узел относится к IV, а не к V уровню.



Рисунок 1. Уровни лимфатических узлов шеи. Римскими цифрами обозначены уровни лимфатических узлов.

Таблица 1

Уровни лимфатических узлов шеи

Группы лимфатических узлов	Уровни	Границы		Комментарии
Подбородочные лимфатические узлы	IA	Верхняя — нижняя челюсть Боковые — передние брюшки двубрюшных мышц с обеих сторон Нижняя — подъязычная кость		В эту группу входят только подбородочные лимфатические узлы
Поднижнечелюстные лимфатические узлы	IB	Верхняя — тело нижней челюсти Передняя — переднее брюшко двубрюшной мышцы Задняя — шилоподъязычная мышца Нижняя — тело подъязычной кости		В эту группу входят подчелюстные лимфатические узлы (находятся спереди и сзади от подчелюстной слюнной железы). При поражении лимфатических узлов этого уровня или самой подчелюстной слюнной железы она удаляется
Верхняя яремная группа (делится на 2 подуровня, границей между которыми является добавочный нерв)	IIA	Верхняя — основание черепа Передняя — шилоподъязычная мышца Задняя — добавочный нерв Нижняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости	Передняя — шилоподъязычная мышца Верхняя — основание черепа Задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения	В эту группу входят лимфатические узлы вдоль внутренней яремной вены на этом уровне, лежащие перед добавочным нервом
	IIB	Верхняя — основание черепа Передняя — добавочный нерв Задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения Нижняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости	Нижняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости	В эту группу входят лимфатические узлы вдоль внутренней яремной вены на этом уровне, лежащие за добавочным нервом
Средняя яремная группа	III	Верхняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости Передняя — передний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы Задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения Нижняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща		В эту группу входят лимфатические узлы вдоль внутренней яремной вены на этом уровне
Нижняя яремная группа	IV	Верхняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща Передняя — передний край грудиноподъязычной мышцы Задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения Нижняя — ключица		В эту группу входят лимфатические узлы вдоль внутренней яремной вены на этом уровне и вирховский лимфатический узел
Лимфатические узлы бокового треугольника шеи (делится на 2 подуровня, границей между которыми служит условная горизонтальная линия, проведенная на уровне нижней границы переднего выступа перстневидного хряща)	VA	Верхняя — угол в месте пересечения грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц Передняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения Задняя — трапециевидная мышца Нижняя — горизонтальная линия, проведенная на уровне нижнего края перстневидного хряща		В эту группу входят лимфатические узлы по ходу нижней половины добавочного нерва выше уровня нижнего края перстневидного хряща
	VB	Верхняя — горизонтальная линия, проведенная на уровне нижнего края перстневидного хряща Передняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения Задняя — трапециевидная мышца Нижняя — ключица		В эту группу входят лимфатические узлы по ходу поперечной артерии шеи и надключичные лимфатические, кроме вирховского лимфатического узла
Передние шейные лимфатические узлы	VI	Верхняя — подъязычная кость Боковые — общие сонные артерии с обеих сторон Нижняя — яремная вырезка грудины		В эту группу входят пре-, паратрахеальные, предгортанные и околощитовидные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы по ходу возвратных гортанных нервов

Разделение I, II и V уровней на два подуровня (А и В) проведено в последней классификации для учета закономерностей метастазирования разных опухолей. Так, при раке ротоглотки актуальна информация о поражении лимфатических узлов IIВ уровня (аксессуарная зона), а при раке гортани или слизистой оболочки полости рта — IА уровня. При раке нижней губы или передних отделов дна полости рта следует выделить поражение лимфатических узлов IА уровня (подбородочная область). При локализации опухоли в других отделах полости рта уже имеет значение поражение лимфатических узлов уровней IВ и IА [1]. Уровень VВ содержит поперечные шейные и надключичные лимфатические узлы, поражение которых имеет прогностическое значение при раке верхних дыхательных и пищеварительных путей. Таким образом, выделение подуровней имеет клиническое значение, позволяет более точно определять локализацию метастазов, упрощает определение объема шейной диссекции и имеет прогностическое значение.

Обозначение уровней лимфатических узлов шеи в заключениях УЗИ, КТ и МРТ, а также в протоколах операций исключает возможные диагностические и лечебные ошибки, связанные с неточным описанием, и упрощает заключения (специалистам необходимо лишь указать соответствующие римские цифры).

ГРУППЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КЛАССИФИКАЦИЮ

При описании всех перечисленных ниже групп лимфатических узлов необходимо использовать традиционные названия.

1. Лимфатические узлы заушной области.
2. Подзатылочные лимфатические узлы.
3. Околоушные лимфатические узлы (внутри и вне околоушной слюнной железы).
4. Латеральные и медиальные ретрофарингеальные лимфатические узлы (их поражение имеет значение при раке носоглотки и ротоглотки).
5. Лицевые лимфатические узлы.
6. Верхние медиастинальные лимфатические узлы (не относятся к лимфатическим узлам шеи).

ВЫВОДЫ

1. Клиницистам и специалистам по лучевой диагностике необходимо обозначать лимфатические узлы в соответствии с современной классификацией.
2. Современная классификация лимфатических узлов шеи легка для понимания и отвечает клиническим требованиям. Она позволяет хирургам и лучевым терапевтам четко планировать лечение в зависимости от поражения лимфатических узлов тех или иных уровней, говорить специалистам на одном языке и уже стала основой для классификации шейных диссекций.
3. Мы предлагаем ввести схему уровней лимфатических узлов шеи в историю болезни. На ней клиницисты

и специалисты по лучевой диагностике должны обозначать пораженные лимфатические узлы. Применение этой схемы принесет пользу не только для научной, но и для практической работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любаев В. А. Тактика хирургического вмешательства на регионарных зонах при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с регионарными метастазами // *Стоматология*. — 1988. — №2. — С. 43—45.
2. Матякин Е. Г. Особенности хирургических вмешательств при регионарных метастазах злокачественных опухолей некоторых органов головы и шеи: Дис... канд. мед. наук. — М., 1972. — С. 7—42.
3. Пачес А. И., Фалилеев Г. В. О технике фасциально-фулярного удаления шейной клетчатки при метастазах рака слизистой оболочки полости рта // *Стоматология*. — 1969. — №4. — С. 48—51.
4. Фалилеев Г. В. Методические указания к проведению операции удаления лимфатических узлов и клетчатки шеи при раке языка и нижней губы // *Методические письма по вопросам диагностики и лечения рака отдельных локализаций*. — М., 1963. — С. 23—30.
5. Barbosa J. F., de Sobrinho J. A., Faccio C. H. Os esvaziamentos cervicais. — Sao Paulo, 1962. — P. 1—10.
6. Bocca E., Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1967. — Vol. 76. — P. 975.
7. Crile G. Excision of cancer of the head and neck, with special reference to the plan of dissection based on 132 patients // *J.A.M.A.* — 1906. — Vol. 47. — P. 1780—1784.
8. Ferlito A., Som P. M., Rinaldo A. et al. Classification and Terminology of Neck Dissections // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* — 2000. — Vol. 62. — P. 212—216.
9. Gluckman J. L., Johnson J. T. Surgical Management of Neck Metastases. — London: Martin Dunitz, 2003. — P. 1—22.
10. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts // *Cancer*. — 1972. — Vol. 29, N 6. — P. 1446—1449.
11. Mancuso A. A., Harnsberger H. R., Muraki A. S. et al. Computed tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal, and applications in staging head and neck cancer. Part II: pathology // *Radiology*. — 1983. — Vol. 148. — P. 715—723.
12. McQuirt W. F., Jr, Johnson J. T., Myers E. N. et al. Floor of mouth carcinoma in management of the clinically negative neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1995. — Vol. 121. — P. 278—282.
13. Medina J. E. A rational classification of neck dissections // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1989. — Vol. 100, N 3. — P. 169—176.
14. Patel K. N., Shah J. P. Neck dissection: past, present, future // *Surg. Oncol. Clin. North Am.* — 2005. — Vol. 14, N 3. — P. 461—477.
15. Poirer P., Charpy A. *Traite d'anatomie humaine*, Vol. 2. — 2nd ed. — Paris, 1909.
16. Robbins K. T. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations // *Otolaryngol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 31, N 4. — P. 639—655.
17. Robbins K. T., Clayman G., Levine P. A. et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2002. — Vol. 128, N 7. — P. 751—758.
18. Rouviere H. *Lymphatic system of the head and neck*. — Ann Arbor: Edwards Bros, 1938. — P. 5—28.
19. Shah J., Patel S. *Head and Neck Surgery and Oncology*. — 3rd ed. — New York: Mosby-Elsevier Science, 2003. — P. 353—394.
20. Som P. M. Lymph nodes of the neck // *Radiology*. — 1987. — Vol. 165, N 3. — P. 593—600.
21. Som P. M., Curtin H. D., Mancuso A. A. Imaging-Based Nodal Classification for Evaluation of Neck Metastatic Adenopathy // *Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 174, N 3. — P. 837—845.
22. Toman J., Mazanek J. *Nadory ust a obliceje*. — Praha: Zdravotnické nakladatelství, 1982. — P. 221—224.
23. Trotter H. A. Surgical anatomy of the lymphatics of the head and neck // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1930. — Vol. 39. — P. 384—397.
24. Werner J. A. Historical outline on the nomenclature of neck lymph nodes as a basis of neck dissection classification // *Laryngorhi-*

nootologie. — 2001. — Vol. 80, N 7. — P. 400—409.

25. *Werner J. A., Kim Davis R.* Metastases in Head and Neck Cancer. — Heidelberg: Springer, 2004. — P. 1—33.

26. *Wise R. A., Baker H. W.* A handbook of operative surgery: Surgery of the Head and Neck. — Chicago: Year Book Medical Publications Inc., 1968. — P. 298—313.

27. *Yuen A. P. W., Wei W. I., Wong Y. M. et al.* Elective neck dissection versus observation in the treatment of early tongue carcinoma // Head Neck. — 1997. — Vol. 19, N 7. — P. 583—588.

Поступила 15.05.2006

S. Subramanian^{1,2}, *V. L. Lyubaev*¹, *V. Z. Brzhezovskiy*¹, *A. A. Aidarbekova*¹
**CLASSIFICATION OF NECK LYMPHNODES: THE NEED FOR ADAPTING THE
CONTEMPORARY CLASSIFICATION IN ONCOLOGY PRACTICE**

¹*Clinical Oncology Research Institute,*

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

²*Department of Oncology, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow*

Metastases in the neck occur mostly due to a primary tumor in the head and neck region. Surgical treatment of the neck is the treatment of choice for resectable disease i.e. various types of neck dissections. In current oncology practice there is great emphasis on organ-saving and function saving procedures that suit to the head and neck region too. Selective neck dissections are in common practice in cancer clinics due to the good understanding of the patterns of metastatic spread to various neck levels. This publication emphasizes on the need for adapting the internationally accepted classification of neck lymphnodes in oncology practice.

Key words: neck, lymphnodes, classification, regional metastases, neck dissection.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОНЦ ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН»

«Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» состоит из следующих разделов: «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики», «Обзорные статьи», «Хроники», «Дискуссия».

Статьи для разделов «Экспериментальные исследования» и «Клинические исследования» должны состоять из реферата, введения, описания материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения и списка литературы; статьи для раздела «Случай из практики» — из реферата, краткой исторической справки (по желанию авторов), описания клинического наблюдения, обсуждения (по желанию авторов), заключения и списка литературы; статьи для разделов «Обзорные статьи» и «Клинические лекции» — из реферата, отдельных разделов (по желанию авторов), заключения и списка литературы.

Статья должна быть представлена в виде файла формата RTF на дискете или CD и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи к рисункам и надписи на них, список литературы. Кроме того, на дискете или CD должны быть записаны рисунки (каждый в виде отдельного файла). Штриховые и тоновые рисунки (фотографии, рентгенограммы и т. д.), т. е. растровая графика, должны быть сохранены в виде файлов формата TIF или JPEG, графики и диаграммы (векторная графика) — в виде файлов формата EPS. Если автор не работает с современными программными пакетами для создания векторной графики, можно присылать графики в виде файла Microsoft Excel с обязательным приложением в виде таблицы с данными, которые использованы для построения графика.

Обзорные статьи не должны превышать 24 страницы, оригинальные статьи и клинические лекции — 12 страниц, описания клинических наблюдений, рационализаторских предложений, хроникальных заметок, рецензий — 4 страницы текста.

Весь текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал. Ширина полей: левое — 30 мм, верхнее — 20 мм, правое — 15 мм, нижнее — 20 мм. Текст должен быть выровнен по левому краю, не содержать переносов. Все страницы должны быть пронумерованы.

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 10×10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать 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 микрофотографиями 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. Использованные 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 списке 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 B. 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., Адаши 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 длинной трубе / Отопление и вентиляция. — Иркутск, 1994. — С. 34—36.

При ссылке на тезисы докладов указывают авторов, затем название тезисов, конференции, место и сроки ее проведения, страницы, например:

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

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

Брегикис 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.

**Мероприятия, проводимые ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Европейской школой по онкологии и Российско-американским альянсом по онкологии,
и другие международные мероприятия по онкологии**

№	Название мероприятия	Организаторы	Место	Дата
1.	X Российский онкологический конгресс	ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН www.rosoncoweb.ru	Москва	21—23 ноября 2006 г.
2.	Европейская школа по онкологии — Семинар на Красной площади «Колоректальный рак»*	Европейская школа по онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН	Москва	2—3 апреля 2007 г.
3.	Ежегодный студенческий семинар по онкологии*	Кафедра онкологии ММА им. И. М. Сеченова Совет молодых ученых ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН Европейская школа по онкологии Кафедра онкологии Факультета последипломного образования МГМСУ	Москва	Апрель 2007 г. (1 день)
4.	Международный форум по борьбе с курением*	Российско-американский альянс по онкологии	Москва	Май / июнь 2007 г. (2 дня)
5.	Европейское общество по медицинской онкологии «Рак молочной железы»*	Совет молодых ученых ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН Европейское общество по медицинской онкологии (ESMO)	Москва	Июнь 2007 г. (2 дня)
6.	Молекулярно-генетическая диагностика злокачественных опухолей человека*	ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН Российско-американский альянс по онкологии	Москва	Сентябрь 2007 г. (2 дня)
7.	43-й конгресс ASCO	Американское общество по клинической онкологии www.asco.org	Чикаго (США)	1—5 июня 2007 г.
8.	14-я Европейская онкологическая конференция (ЕССО)	Федерация Европейских онкологических обществ www.fecs.be	Барселона (Испания)	23—27 сентября 2007 г.
9.	Всероссийский конкурс молодых ученых по онкологии в рамках XI Российского онкологического конгресса*	Совет молодых ученых ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН www.rosoncoweb.ru / www.eso.ru	Москва	Срок подачи 1 сентября 2007 г.
10.	XI Российский онкологический конгресс	ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН www.rosoncoweb.ru	Москва	20—22 ноябрь 2007 г.
11.	20-й Всемирный противораковый конгресс	Всемирный противораковый союз (UICC) www.uicc.org	Женева (Швейцария)	27—31 августа 2008 г.

* Более подробная информация представлена на сайте www.eso.ru