

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр имени
Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук

ВЕСТНИК

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

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

Том 23, №4 (90)
Октябрь — декабрь 2012 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр имени
Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук

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

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-51914 29.11.2012

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Цена договорная

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

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

Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Подписано в печать 25.12.2012. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 4,7.
Тираж 3000 экз. Заказ № 73

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6
© РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2012

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

Federal State Budgetary Institution
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center
affiliated to Russian Academy of Medical Sciences

JOURNAL

of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

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

Volume 23, N 4 (90)
October – December 2012

Founder:
Federal State Budgetary Institution
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center
affiliated to Russian Academy of Medical Sciences

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

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

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass
Communication. License ПИ N ФС77-51914 29.11.2012

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Price as per contract

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

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

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Permitted for print 25.12.2012. Format 60 × 90/8. Bulk 4.7 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 73

АНО «Усия», 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581
© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2012

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

СОДЕРЖАНИЕ

АКАДЕМИК Н. Н. ТРАПЕЗНИКОВ (к 85-летию со дня рождения)	3
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>К. И. Кирсанов, Е. А. Лесовая, А. А. Иванов, Г. А. Белицкий, М. Г. Якубовская</i> БЛАСТОМОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ БИСБЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДНК ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ НА ДРОЗОФИЛЕ	6
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>А. А. Волченко, Д. Д. Пак, Ф. Н. Усов, Е. Ю. Фетисова</i> СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕДУКЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	12
<i>Н. Т. Райхлин, И. А. Букаева, Е. А. Смирнова, М. В. Пономарева, А. К. Чекини, А. И. Павловская, М. А. Шабанов</i> ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ, СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ КАРЦИНОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ	17
<i>С. Ю. Чижевская, В. А. Бычков, Е. Л. Чойнзонов, В. М. Перельмутер, М. В. Завьялова</i> ВАРИАНТЫ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ	25
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>Е. В. Глухов, Г. А. Рохоев, В. В. Мочальникова, И. С. Стилиди</i> МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА	30
ДИСКУССИЯ	
<i>В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов</i> АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ	33

АКАДЕМИК Н. Н. ТРАПЕЗНИКОВ (к 85-летию со дня рождения)



В мае 2013 г. исполнится 85 лет со дня рождения академика РАН и РАМН, лауреата Государственных премий СССР и РФ Николая Николаевича Трапезникова.

Николай Николаевич Трапезников родился 21 мая 1928 г. в г. Горьком. В 1936 г. пошел в первый класс и стал учеником горьковской средней школы №1. Окончив седьмой класс, в 1943 г. он перевелся в специальную среднюю школу ВВС №5. Прыгал с парашютом, учился стрелять, осваивал ратную науку. Весной 1945 г. война закончилась, и интерес к армии у Николая Николаевича пропал. Одно дело — защищать Родину, другое — всю жизнь жить по чужой команде. Для его натуры лидера это было невозможно. И в конце 1945 г. при первой же возможности Николай Николаевич перевелся в общеобразовательную школу, на этот раз в школу №14, которую окончил в 1946 г. с золотой медалью. В том же году он поступил на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института им. С. М. Кирова. Вскоре после поступления в мединститут Н. Н. Трапезников стал, пожалуй, самым ярким его студентом. Его имя знали все: педагоги — как круглого отличника, студенты — как самого активного члена институтского комитета комсомола, спортсмены — как капитана баскетбольной команды, выигравшей чемпионат города.

В 1952 г. Н. Н. Трапезников с отличием окончил медицинский институт и поступил в клиническую ординатуру. Его становление как врача и ученого прошло в стенах Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР (ныне ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН). Здесь он работал младшим, затем старшим научным сотрудником и ученым секретарем института. В 1956 г. Н. Н. Трапезников защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная оценка материалов для хирургических швов и лигатур».

В этот период у Николая Николаевича сформировался интерес к одной из наиболее сложных областей онкологии, развитию которой будет посвящена вся его дальнейшая научная деятельность, — изучению первичных и метастатических злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата. Под его руководством начался поиск новых подходов к лечению этих злокачественных новообразований. При его непосредственном участии были разработаны принципы внутриартериальной химиотерапии сарком конечностей, которая позволила существенно увеличить выживаемость больных.

Эволюция в изучении биологии, методов диагностики и лечения сарком костей, произошедшая во второй половине XX в., очевидна. До наступления эры химиотерапии ситуация была крайне драматичной. Тогда диагноз «саркома» означал ампутацию. Попытки сохранения конеч-

ностей чаще всего заканчивались неудачно: возникали рецидивы и наступало прогрессирование болезни. Однако и тяжелые инвалидизирующие вмешательства не гарантировали излечения. Судьба большинства пациентов была печальной: в течение ближайших двух лет они погибали от отдаленных метастазов, которые клинически не проявлялись на момент установления диагноза. Стало понятно, что лечение этих злокачественных новообразований должно быть комбинированным и предусматривать помимо местного воздействия (хирургическое удаление опухоли или лучевая терапия) системное воздействие на отдаленные микрометастазы. Попытки системного воздействия на опухолевый процесс предпринимались с 60-х годов XX в., однако имевшиеся в то время противоопухолевые препараты оказались малоэффективными.

Полученные в результате комплексной клинико-экспериментальной работы первые положительные результаты лечения опухолей опорно-двигательного аппарата были обобщены и изложены в 1964 г. в докторской диссертации Н. Н. Трапезникова «Лечение первичных опухолей костей». В 1965 г. он возглавил отделение общей онкологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. В 1967 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «онкология».

С середины 70-х годов XX в., когда появились антрациклиновые антибиотики, в отделении общей онкологии началось активное изучение роли лекарственной терапии сарком костей высокой степени злокачественности. Уже в 1981 г. появились первые результаты, которые свидетельствовали о высокой эффективности комбинированного лечения. Пятилетняя выживаемость больных превысила 30%, в то время как при использовании только хирургического метода или лучевой терапии она составляла лишь 7%. Под руководством и при непосредственном участии Н. Н. Трапезникова были разработаны показания к хирургическому лечению новообразований костей с сохранением конечностей, были убедительно показаны возможности химиотерапии при лечении метастазов остеосаркомы.

Радикальное лечение злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата в большинстве случаев включает обширные, часто калечащие и приводящие к инвалидности хирургические вмешательства. В многочисленных работах коллектива под руководством Н. Н. Трапезникова были разработаны принципы восстановительного лечения больных. Коллектив отделения общей онкологии разработал и внедрил методики экспресс-протезирования после ампутаций и эндопротезирования суставов. До этого протезирование крупных суставов при онкологической патологии практически не применялось. Такой подход значительно ускорял реабилитацию пациентов и во многих случаях позволял полностью восстановить их трудоспособность. Под руководством Н. Н. Трапезникова были разработаны оригинальные отечественные титановые эндопротезы коленного, плечевого и тазобедренного суставов, которые полностью восстанавливали функцию конечности. Оригинальность ряда конструкций была подтверждена тремя авторскими свидетельствами на изобретения.

Приоритетность, актуальность и высокая эффективность исследований и разработок, проводившихся под руководством Н. Н. Трапезникова, были высоко оценены научно-медицинской общественностью страны. В 1974 г.

он был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1978 г. стал академиком АМН СССР.

В 1977 г. за работу по экспериментальному обоснованию, клинической разработке и внедрению в практику метода крупных костных аллотрансплантатов человека Н. Н. Трапезникову с группой соавторов была присуждена Государственная премия СССР. Дальнейшее развитие этого направления онкологии было дважды отмечено премиями АМН СССР имени Н. Н. Петрова (1980 и 1987 гг.).

Николай Николаевич Трапезников всегда стремился к проведению широкомасштабных и мультидисциплинарных исследований в области онкологии. Николай Николаевич возглавлял кооперированное исследование по изучению эффективности различных методов лечения меланомы кожи и сарком. В конце 70-х — начале 80-х годов XX в. под его руководством был написан цикл работ по иммунодиагностике, иммунотерапии и иммунохимиотерапии опухолей, в том числе по специфической и неспецифической иммунотерапии злокачественных опухолей, иммунохимиотерапии и профилактике метастазирования при меланоме кожи, иммунотерапии активированными лимфоцитами больного (в тот период использование интерлейкинов было совершенно новым подходом к лечению злокачественных опухолей).

Достижения в клинико-экспериментальной онкологии стали основанием избрания Николая Николаевича Трапезникова в 1997 г. академиком РАН по отделению физиологии.

Академик Н. Н. Трапезников возглавлял работы по эндопротезированию костей и суставов у больных с опухолями костей. Широкое применение получили эндопротезы коленного и тазобедренного суставов, диафиза бедренной кости, проксимального конца плечевой кости из нового изопластического материала, что позволило обеспечить стабильную фиксацию имплантатов. Разрабатывались подходы к органосохраняющему хирургическому лечению первичных и рецидивных опухолей костей таза. Проанализирован многолетний опыт отделения общей онкологии в лечении сарком мягких тканей. Показана целесообразность комплексного подхода с использованием органосохраняющих хирургических вмешательств, высокоактивных противоопухолевых препаратов, лучевой терапии, воздействия на иммунный статус организма. Применение современных схем химиотерапии в рамках органосохраняющего лечения остеосаркомы позволило повысить 5-летнюю выживаемость больных с 10—12 до 50%.

Среди внедренных разработок новаторским был метод внеочагового компрессионно-дистракционного остеосинтеза спице-стержневыми аппаратами для лечения патологических переломов трубчатых костей. В хирургическом лечении сарком костей и мягких тканей стала успешно применяться костная, мышечная и сосудистая пластика. При инициативной поддержке академика Н. Н. Трапезникова были заложены основы вертебральной и тазовой хирургии при опухолях костей.

Блестящие результаты, полученные авторским коллективом под руководством Н. Н. Трапезникова, были отмечены присуждением ему в 1999 г. Государственной премии РФ в области науки и техники за работу «Разработка и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеосаркомы».

Как руководитель крупнейшего в России и в Европе онкологического центра (с 1988 г.) Н. Н. Трапезников не мог стоять в стороне от решения методических вопросов, связанных с организацией противораковой борьбы. Годы работы в Международном противораковом союзе, тесные контакты с зарубежными коллегами из Европы и США, глубокое понимание онкологической заболеваемости и работы отечественной онкологической службы привели его к мысли о необходимости создания Российского противоракового общества. Оно было образовано в 1994 г. как независимая непрофессиональная организация, ставящая своей целью привлечь широкую общественность к решению проблем лечения рака. Были определены приоритеты в организации противораковой борьбы, позволяющие быстро и значительно снизить заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них. Главным являлась первичная профилактика злокачественных опухолей, включая борьбу с курением и проведение антитабачной пропаганды.

Среди других направлений этой деятельности академик Н. Н. Трапезников выделял вторичную профилактику злокачественных опухолей (раннее выявление рака путем проведения скрининга); стимулирование фундаментальной науки, в задачи которой входило выявление причин и механизмов развития опухолей; дальнейшее совершенствование методов диагностики и лечения онкологических больных; информационное обеспечение и подготовку кадров для онкологической службы России. Причем эти направления перечислены в том порядке, в котором они, как подчеркивал Н. Н. Трапезников, вносят свой вклад в улучшение показателей заболеваемости и выживаемости больных.

Большое место в жизни Н. Н. Трапезникова занимала педагогическая деятельность. С 1975 г. он заведовал находящейся на базе Онкологического научного центра АМН СССР кафедрой онкологии I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. По традиции каждый учебный год начинался с вводной лекции заведующего кафедрой о достижениях и перспективах развития онкологии. Тысячи студентов впервые познакомились с онкологией именно на этой кафедре, для некоторых первая лекция определила дальнейшую профессиональную жизнь — они стали онкологами.

Николай Николаевич Трапезников уделял много внимания подготовке специалистов и научных кадров. Ежегодно в отделении общей онкологии проходили и проходили обучение в ординатуре и аспирантуре молодые врачи из многих регионов России и стран СНГ. С 1992 г. на базе Онкологического научного центра РАМН работает московское отделение Европейской школы по онкологии. Н. Н. Трапезников был региональным руководителем и научным координатором деятельности Европейской школы по онкологии в России и странах СНГ.

Обладая незаурядными организаторскими способностями, академик Н. Н. Трапезников выполнял большую научно-организационную работу. Он был руководителем онкологического направления ГНТП «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении», председателем Межведомственного научного совета по проблеме «Злокачественные новообразования», членом президиума Всероссийского научного общества онкологов, глав-

ным онкологом Медицинского центра при Управлении делами Президента РФ, членом ряда медицинских обществ и фондов стран Европы и США.

Под руководством академика Н. Н. Трапезникова в 1990 г. был создан журнал «Вестник Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР» (ныне «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»), главным редактором которого он был до последних дней своей жизни. Н. Н. Трапезников являлся членом редакционных советов множества отечественных и зарубежных журналов, таких, как «Cancer», «European journal of cancer» и ряда других. Н. Н. Трапезников — автор 10 монографий, учебника по онкологии для студентов медицинских институтов, около 400 научных публикаций.

Академик Н. Н. Трапезников был вице-президентом Международного противоракового союза (UICC), одним из создателей международного комитета по меланоме ВОЗ, руководителем координационного центра по онкологии СЭВ. Он стал инициатором создания сначала Совета директоров, а в январе 1994 г. — Ассоциации онкологических и рентгенорадиологических институтов стран СНГ. Более 1000 участников I съезда онкологов и радиологов стран СНГ, состоявшегося в декабре 1996 г., избрали академика Н. Н. Трапезникова президентом этого научного форума. Под его научным руководством в 2000 г. был проведен II съезд онкологов и радиологов стран СНГ в Киеве.

Заслуги Н. Н. Трапезникова в области организации противораковой борьбы и достижения в практическом здравоохранении были отмечены высокими государственными наградами: орденами Трудового Красного Знамени (1981 г.), Октябрьской Революции (1989 г.), Дружбы народов (1994 г.), «За заслуги перед Отечеством» III степени (1998 г.), многими медалями и зарубежными наградами.

Сегодня дело Николая Николаевича Трапезникова получило свое достойное продолжение. Основанное в 1965 г. отделение общей онкологии преобразовано в отдел общей онкологии, состоящий из четырех отделений: хирургических отделений опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии и НИИ детской онкологии и гематологии, отделения вертебральной и тазовой хирургии и отделения реконструктивной и пластической хирургии. Научная школа онкоортопедии, основанная академиком Н. Н. Трапезниковым, обладает опытом лечения более 10 000 пациентов с опухолевыми поражениями опорно-двигательного аппарата. Коллектив был удостоен грантов Президента РФ по поддержке ведущих научных школ в 1997, 2000, 2003, 2006, 2010 и 2012 гг. В 2009 г. была создана Восточно-европейская группа по изучению сарком (East-European Sarcoma Group), основной задачей которой является улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным саркомами костей и мягких тканей, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере. В группу входят ведущие специалисты-онкологи из России, Украины, Беларуси, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана и Киргизии. Многие онкологические институты и клиники этих стран возглавляют ученики и верные последователи Николая Николаевича Трапезникова.

В статье использованы материалы, предоставленные Международным биографическим центром.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кирилл Игоревич Кирсанов¹, Екатерина Андреевна Лесовая²,
Александр Александрович Иванов³, Геннадий Альтерович Белицкий⁴,
Марианна Геннадиевна Якубовская⁵

БЛАСТОМОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ БИСБЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДНК ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ НА ДРОЗОФИЛЕ

¹ К. б. н., старший научный сотрудник, отдел химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² К. б. н., научный сотрудник, отдел химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ К. х. н., младший научный сотрудник, отдел химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁴ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁵ Д. м. н., заведующая, отдел химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ канцерогенеза
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отдел химического канцерогенеза,
Кирсанов Кирилл Игоревич; e-mail: mrkir@rambler.ru

Впервые изучено действие узкобороздочных лигандов Hoechst 33258 и Hoechst 33342 в тесте на соматический мутагенез и рекомбинацию на дрозофиле с использованием гетерозигот по гену *wts*. Показано, что оба соединения обладают значительным дозозависимым бластомогенным эффектом. Активность Hoechst 33342 по способности индуцировать соматические мозаичные клоны была в 2 раза выше, чем у Hoechst 33258, что хорошо согласуется с различиями в проницаемости мембраны для этих соединений. Оба соединения не индуцировали точечные мутации у сальмонеллы в тесте Эймса. Предполагается, что бластомогенный эффект Hoechst 33258 и Hoechst 33342 связан с их способностью ингибировать эукариотическую топоизомеразу I и таким образом стимулировать рекомбинацию.

Ключевые слова: дрозофила, опухоль, узкобороздочные лиганды, мутагенез, рекомбинация.

Бисбензимидазолы Hoechst 33258 и Hoechst 33342, синтезированные в 1974 г. [1], широко применяются для окрашивания ДНК в молекулярно-биологических исследованиях. Кроме того, изучается возможность их применения для лечения вирусных инфекций и химиотерапии опухолей. Эти соединения обладают высоким сродством к ДНК благодаря их способности образовывать водородные и ван-дер-ваальсовы связи по узкой бороздке биополимера [2]. Показано, что эти флуорохромы при связывании с ДНК изменяют температуру ее плавления, особенно в участках, богатых АТ-парами. Хотя эти соединения не обладают способностью ковалентно связы-

ваться с ДНК, их присутствие в узкой бороздке приводит к изменению активности ряда ферментов. В частности, нарушается цикл функционирования топоизомеразы I вследствие стабилизации комплекса ДНК с этим ферментом [3]. В результате возникают одноцепочечные разрывы и нарушается стабильность генома.

До настоящего времени бластомогенный эффект Hoechst 33258 и Hoechst 33342 не изучался, отчасти потому, что в ряде тестов, основанных на индукции обратных мутаций, было показано отсутствие их мутагенной активности.

Поскольку Hoechst 33258 и Hoechst 33342 являются ингибиторами топоизомеразы I и вызывают появление одонитевых разрывов ДНК, мы предположили, что эти соединения оказывают рекомбиногенное действие, а это, в свою очередь, может инициировать опухолевый рост.

Наиболее удобным краткосрочным тестом для изучения этих свойств химических соединений является разработанная нами модель индукции опухолей *wtS* у дрозофилы. Она позволяет не только выявлять оба события, но и дискриминировать рекомбинации и точечные мутации [4]. Модель основана на индукции мозаичного соматического клона, возникающего в клетках имажинального диска личинки дрозофилы, гетерозиготной по гену *wtS*. Рецессивная мутация *wtS* реализуется у имаго в виде опухоли, если вследствие соматической рекомбинации или мутации в одной из клеток происходит потеря или инактивация доминантного нормального гена. Этот тест в комбинации с тестом Эймса на сальмонелле был использован в данной работе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тестируемые соединения

В работе использованы следующие химические соединения: Hoechst 33258 («Sigma-Aldrich», США), Hoechst 33342 («Sigma-Aldrich», США). В качестве растворителей применяли диметилсульфоксид (ДМСО) («ПанЭко», Россия) и дистиллированную воду.

Тест на соматический мутагенез и рекомбинацию (SMART)

Этот тест разработан в нашей лаборатории с 70-х годов прошлого века [5] и используется в различных модификациях.

В данной модификации гетерозигот *wtS*P4/+ получали путем скрещивания: ♀ *w*; *wtS*P4/TM3 (получена от Р. Bryant) × ♂ D-32 (дикая линия). Родителей скрещивали массово, помещая по 10 самок и 5 самцов в пробирки со стандартной питательной средой на 36—40 ч. Личинок первого возраста F1 обрабатывали испытуемыми соединениями, растворенными в 10% ДМСО, из расчета 0,2 мл раствора тестируемого вещества на пробирку. В качестве контроля использовали 10% водный раствор ДМСО. Концентрации соединений были подобраны на основании предварительных экспериментов исходя из токсических и мутагенных свойств агента. Взрослых самцов и самок из F1 просматривали под бинокулярной лупой для выявления опухолей.

Подсчитывали число просмотренных особей (N), число опухолевых клонов (OK), рассчитывали частоту образования опухолей на 100 особей:

$$p = (OK/N) \times 100\%.$$

Статистическую значимость различий частот образования опухолей определяли с помощью t-критерия Стьюдента с использованием ϕ -преобразования Фишера:

$$\phi = 2 \arcsin \sqrt{p}$$

где p выражается в долях единицы, арксинус — в радианах.

Тест Эймса

Изучение потенциальной мутагенной активности проведено в соответствии с международным стандартом ISO Standard 10993-3:2003 и рекомендациями автора теста [6; 7].

Использованы индикаторные штаммы *Salmonella typhimurium* TA98 (генотип *hisD3052 rfa uvrB/pKM101*) и TA100 (генотип *hisG46 rfa uvrB/pKM101*). Индукция фер-

ментов микросомного окисления осуществлена с помощью предварительного введения крысам линии «Вистар» смеси полихлорированных бифенилов «Совол» однократно, в дозе 300 мг/мл внутрибрюшинно, за 5 сут до забоя [8]. Микросомная активирующая смесь состояла из 6 мг/мл белка фракции S9, 4 мМ НАДФ («Sigma», США), 5 мМ глюкозо-6-фосфата («Reanal», Венгрия), 33 мМ KCl («Реахим», Россия), 8 мМ MgCl₂ («Реахим», Россия) и 0,1 М фосфатного буфера («Реахим», Россия), pH 7,4.

В 0,7% L-агар без гистидина последовательно вносили 0,1 мл препарата необходимой концентрации, 0,1 мл суспензии бактерий, 0,5 мл микросомной активирующей смеси (либо соответствующий объем буфера). После полного застывания L-агара чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °C. Учет результатов проводили через 48—72 ч инкубации.

В качестве положительных контролей были использованы вещества, индуцирующие мутации у соответствующих штаммов-тестеров при наличии или в отсутствие активации смесью S9. Для вариантов тестирования без активирующей смеси был использован N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин (МННГ) («Serva», Германия) и 2,7-диамино-4,9-диокси-5,10-диоксо-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-диазапирен (ДДАТДП) (Россия) [9; 10]. При использовании активирующей фракции S9 ее активность контролировали по эффекту бенз(а)пирена (БП) («Fluka», Германия) и 2-аминофлуорена (2-АФ) («Sigma», США). Стоковые растворы тестируемых соединений готовили в стерильном ДМСО («ПанЭко», Россия); для приготовления дальнейших разведений использовали стерильную бидистиллированную воду. Мутагенный эффект считали положительным при двукратном превышении числа мутантных колоний в опыте по сравнению с соответствующим контролем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперименты по индукции реверсий у сальмонеллы в основной модификации теста Эймса на штаммах TA98 и TA100 в диапазоне концентраций от 5 мМ до 5 мкМ показали, что Hoechst 33258 и Hoechst 33342 не мутагены. Они не вызывают мутации типа замены пар оснований или сдвига рамки считывания, как в присутствии, так и в отсутствие активирующей микросомальной смеси S9 (табл. 1, 2). Полученный результат согласуется с данными литературы [11; 12] и, кроме того, свидетельствует об отсутствии в использованных образцах побочных мутагенных примесей. Он соответствует механизму действия бисбензимидазолов, которые взаимодействуют с ДНК по узкой бороздке без образования ковалентных связей, характерных для большинства генотоксичных канцерогенов.

В литературе есть одно упоминание о слабом мутагенном действии Hoechst 33258 на сальмонеллу. Эффект был получен на штамме сальмонеллы TA102.

Этот особый штамм с инактивированным собственным геном гистидина был получен путем инфицирования штамма ST422 плазмидой pAQ1, несущей ген синтеза гистидина с мутацией, реверсия которой и обеспечивает выживание бактериальной клетки в среде без этой аминокислоты. Большая чувствительность штамма TA102 к мутагенному воздействию объясняется многократным

Таблица 1

Результаты тестирования мутагенного эффекта Hoechst 33258 и Hoechst 33342 на индикаторном штамме TA98

Исследуемое вещество	Доза на чашку, мкмоль	Штамм TA98									
		–S9					+S9				
		опыт 1		опыт 2		МА ^а	опыт 1		опыт 2		МА
		M ± m ^а	Mi/Mo ^б	M ± m	Mi/Mo		M ± m	Mi/Mo	M ± m	Mi/Mo	
Контроль	0	32 ± 2,1	1,0	33 ± 7,1	1,0	–	26 ± 5,5	1,0	31 ± 0,6	1,0	–
ААФ	110 000	–	–	–	–	–	1257 ± 516,7	48	1468 ± 204,2	47	+
ДДДТДП	67 000	1477 ± 433,2	46	1573 ± 105,0	48	+	–	–	–	–	–
Hoechst 33258	5	33 ± 4,4	1,0	–	–	–	32 ± 2,1	1,2	–	–	–
	50	27 ± 6,4	0,8	31 ± 7,5	0,9	–	29 ± 3,1	1,1	29 ± 8,6	0,9	–
	500(T) ^г	14 ± 2,0	0,5	30 ± 0,6	0,9	–	27 ± 6,7	1,0	30 ± 4,2	1,0	–
	5000(T)	0	0	0	0	–	0	0	0	0	–
Hoechst 33342	5	35 ± 9,5	1,1	34 ± 1,0	1,1	–	33 ± 4,0	1,3	31 ± 0,6	1,0	–
	50	28 ± 4,5	0,9	32 ± 1,0	1,0	–	34 ± 3,5	1,3	34 ± 0,6	1,1	–
	500(T)	0	0	–	–	T	0	0	–	–	T

^а Среднее число ревертантов на чашку ± стандартное отклонение.^б Отношение числа ревертантов в опыте к числу ревертантов в контроле.^в Мутагенная активность препарата («+» — наличие, «—» — отсутствие мутагенной активности).^г Токсичность при данной дозе.

стью плазмиды. Кроме того, реверсная мутация представляет собой транзицию T→C, т. е. изменение должно произойти в паре AT, а не CG, как в штамме TA100 [13]. Особенности Hoechst 33258 и Hoechst 33342 состоят в том, что эти узкобороздочные лиганды связываются преимущественно с участками ДНК, богатыми AT-парами [14]. Возможно, этими двумя фактами и объясняется незначительное превышение мутагенной активности Hoechst 33258 над пороговым значением на штамме TA102 (в 1,6 раза) [11].

Мутагенный эффект Hoechst 33258 и Hoechst 33342 не обнаруживался и в эукариотической системе, в HPRT-тесте на фибробластах китайского хомячка линии V79 [12]. Однако на тех же клетках и на фибробластах мыши LM показана способность этих бисбензимидазолов нарушать конденсацию хромосом, что приводило к анеу- и полиплоидии [15; 16].

Механизм действия бисбензимидазольных красителей таков, что неспособность вызывать точечный мутагенез на некоторых модельных системах *in vitro* не гарантирует отсутствия у них мутагенной и канцерогенной активностей в других системах. Эти красители оказывают выраженное рекомбиногенное действие, поскольку ингибируют активность топоизомеразы I, что приводит

к появлению одноцепочечных разрывов в ДНК [17], а те, в свою очередь, служат основой соматической рекомбинации. Такого рода опосредованный генотоксический эффект камптотецина и элептецина был выявлен в тесте на соматический мутагенез и рекомбинацию на дрозофиле [18].

Наши эксперименты на дрозофиле показывают, что такие же свойства проявляют и исследованные нами красители ДНК. Установлено, что Hoechst 33342 и Hoechst 33258 проявляют статистически значимую способность вызывать опухоли у гетерозигот *wts/+* (см. рисунок).

Согласно приведенным данным эффект обоих соединений зависит от дозы. При обработке 10 мМ раствором Hoechst 33342 частота возникновения опухолевых клонов составила 3,4%, а при увеличении концентрации красителя до 15 мМ и 20 мМ — соответственно 10 и 12%. В то же время мы не наблюдали увеличения частоты образования опухолей при обработке личинок Hoechst 33258 в концентрации 10 мМ, а в концентрации 20 мМ она составляла 6,1%. Таким образом, более выраженной мутагенной активностью обладал Hoechst 33342. Это может объясняться его способностью лучше проникать через клеточную мембрану, что показано в предыдущих ис-

Таблица 2

Результаты тестирования мутагенного эффекта Hoechst 33258 и Hoechst 33342 на индикаторном штамме TA100

Исследуемое вещество	Доза на чашку, мкмоль	Штамм TA100									
		-S9					+S9				
		опыт 1		опыт 2		МА ^в	опыт 1		опыт 2		МА
		M ± m ^а	Mi/Mo ^б	M ± m	Mi/Mo		M ± m	Mi/Mo	M ± m	Mi/Mo	
Контроль	0	77 ± 2,3	1,0	79 ± 9,2	1,0	–	103 ± 6,1		101 ± 12,8	–	–
БП	40 000	–	–	–	–	–	957 ± 148,5	9,3	1025 ± 64,1	10	+
ААФ	110 000	–	–	–	–	–	1316 ± 466,7	10	1147 ± 64,1	11,3	+
МННГ	68 000	1336 ± 253,2	17,4	1440 ± 123,0	18,2	+	–	–	–	–	–
Hoechst 33258	5	74 ± 2,5	1,0	–	–	–	78 ± 11,5	0,8	–	–	–
	50	74 ± 6,1	1,0	–	–	–	90 ± 19	0,9	–	–	–
	500	72 ± 13,5	1,0	82 ± 3,2	1,0	–	85 ± 9,5	0,8	105 ± 15,1	1,0	–
	5000	66 ± 10,1	0,9	75 ± 2,5	0,9	–	97 ± 8,7	0,9	89 ± 4,0	0,9	–
Hoechst 33342	0,5	83 ± 8	1,1	84 ± 4,6	1,1	–	102 ± 4,1	1,0	105 ± 8,4	1,0	–
	5	64 ± 9,6	0,8	81 ± 4,9	1,0	–	90 ± 15,7	0,9	103 ± 16,4	1,0	–
	50(Т) ^г	8 ± 7,3	0	–	–	Т	29 ± 9,3	0,3	–	–	Т

^а Среднее число ревертантов на чашку ± стандартное отклонение.^б Отношение числа ревертантов в опыте к числу ревертантов в контроле.^в Мутагенная активность препарата («+» — наличие, «—» — отсутствие мутагенной активности).^г Токсичность при данной дозе.

следованиях [17]. Существенно, что токсический эффект исследованных соединений был невелик и при максимальной из использованных концентраций.

Использованная нами модель и результаты исследования представляют интерес по следующим причинам:

- во-первых, супрессор опухолевого роста *wt*s высоко консервативен и известен у млекопитающих как *Lats*. У человека мутирование этого гена ассоциировано с саркомой мягких тканей [19; 20], а также, предположительно, с опухолями молочной железы и яичников [21; 22].
- во-вторых, вызываемый узкобороздочными лигандами рекомбиногенный эффект является одним из основных в механизме действия канцерогенных факторов. Особенно велика его роль в развитии ретинобластом у детей, гетерозиготных по гену *Rb*. Из этого следует опасность рекомбиногенных соединений, даже если они не вызывают у эукариот точечных мутаций;
- в-третьих, большинство генотоксичных канцерогенов млекопитающих вызывает опухоли *wt*s у дрозофилы, тогда как их неканцерогенные аналоги не вызывают [23—25].

В норме *wt*s необходим для контроля пролиферации клеток и нормального морфогенеза. Мутация в гене *wt*s дрозофилы приводит к гипертрофии апикальной части эпителиальных клеток имагинальных дисков и их избыточной пролиферации. После метаморфоза эти разрастания сохраняются у имаго как макроскопически видимые опухоли.

Появление опухолевых клонов, связанное с потерей функционально активного доминантного аллеля у гетерозигот, может происходить в результате точечных мутаций в нормальном гене, генных и хромосомных делеций, а также потери гетерозиготности при соматической рекомбинации. Как было показано, вклад гомологичной рекомбинации в частоту появления опухолевых клонов, как спонтанных, так и индуцированных целым рядом химических канцерогенов, превышает суммарный вклад точечного мутагенеза и генных и хромосомных делеций в результате нехомологичного воссоединения концов; он может существенно различаться при действии различных канцерогенных соединений.

Полученные в представленной работе результаты дают основание предположить, что узкобороздочные ли-

	Концентрация, мМ	Число особей	Число опухолевых клонов	М, %	(M ± m), %
Контроль ^а		770	20	2,6	2,6 ± 0,007
Hoechst 33258	10	485	14	2,9	2,9 ± 0,01
	20	425	26	6,1	6,1 ± 0,03 ^б
Hoechst 33342	10	376	15	4	4,0 ± 0,02
	15	301	27	9	9,0 ± 0,06 ^б
	20	487	58	12,1	12,1 ± 0,05 ^б

(M ± m) — частота появления опухолевых клонов ± стандартное отклонение.

^а Контроль — 10% ДМСО.

^б Частота статистически значимо отлична от контроля, $p < 0,01$.

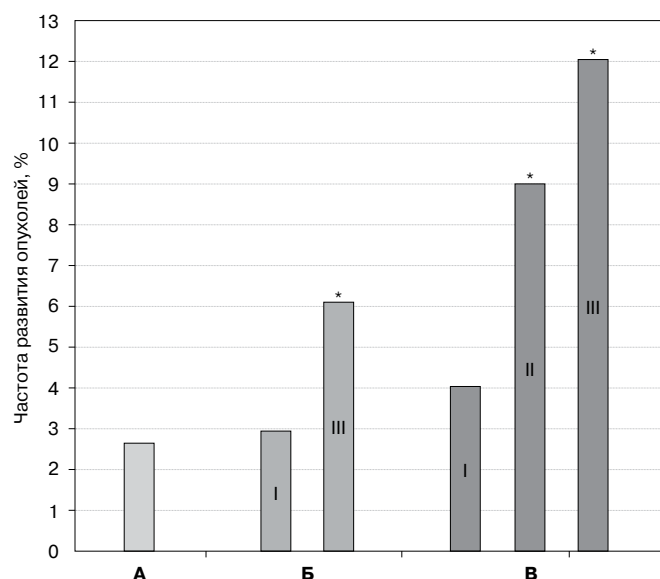


Рисунок. Частота появления опухолевых клонов при спонтанном и индуцированном мутагенезе у гетерозигот по wtsP4. Данные, отмеченные звездочкой, статистически значимо отличны от контроля ($p < 0,01$). I — 10 мМ; II — 15 мМ; III — 20 мМ.

А. Контроль. **Б.** Hoechst 33258. **В.** Hoechst 33342.

ганды, не образующие ковалентные связи с ДНК, вызывают преимущественно соматическую рекомбинацию. Это подтверждают также данные литературы, полученные при тестировании в SMART других ингибиторов топоизомеразы I [18].

Таким образом, в данном исследовании мы показали, что при испытании новых препаратов, оказывающих не прямое генотоксическое действие, т. е. вызывающих повреждение ДНК путем нарушения работы ферментов ее метаболизма, необходимо иметь систему краткосрочных тестов, позволяющих прогнозировать последствия этих эффектов — мутагенез и канцерогенез. Этим требованиям соответствует комбинация теста Эймса (или любого другого теста, основанного на создании реверсной мутации) для определения способности соединения вызывать точечные мутации и SMART-теста на дрозофиле, который дает возможность выявлять потенциальные мутагенные, рекомбиногенные и бластомогенные свойства соединений. С этой точки зрения представляется целесообразной дальнейшая оптимизация SMART на дрозофиле для создания тест-системы, способной не только выявлять, но и дискриминировать различные типы нарушений ДНК, приводящие к возникновению опухолевых клонов.

ЛИТЕРАТУРА

- Loewe H., Urbanietz J. Basic-substituted 2,6-bisbenzimidazole derivatives, a novel class of substances with chemotherapeutic activity // *Arzneimittelforschung*. — 1974. — Vol. 24, N 12. — P. 1927—1933.
- DNA minor groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents / Baraldi P. G., Bovero A., Fruttarolo F., Preti D., Tabrizi M. A., Pavani M. G., Romagnoli R. // *Med. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 24, N 4. — P. 475—528.
- Pommier Y., Marchand C. Interfacial inhibitors of protein-nucleic acid interactions // *Med. Chem. Anticancer Agents*. — 2005. — Vol. 5, N 4. — P. 421—429.

- Сидоров Р. А., Белицкий Г. А. Опухоли warts у дрозофилы, вызванные канцерогенами млекопитающих: тест, чувствительный к бластомогенному действию химических соединений // *Вестн. РАМН*. — 2004. — № 12. — P. 39—46.
- Соматический мутагенез у *D. Melanogaster* как экспресс-метод тестирования канцерогенов (N-нитрозосоединения) / Шаббад Л. М., Хованова Е. М., Логвиненко Е. Г., Белицкий Г. А. // *Доклады АН СССР*. — 1976. — Т. 4, № 231 — С. 997—1000.
- International Standard ISO 10993-3:2003 Biological Evaluation of Medical Devices. Part 3: Tests for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.iso.org> (дата обращения: 18.08.2010).
- Maron D. M., Ames B. N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test // *Mutation Res.* — 1983. — Vol. 113. — P. 173—215.
- Белицкий Г. А., Фонштейн Л. М., Худoley В. В. Совол как индуктор микросомных ферментов, активирующих проканцерогены // *Экспер. онкол.* — 1987. — № 3. — С. 9—20.
- Мигачев Г. И., Андриевский А. М., Докунихин Н. С. Синтез производных 5,10-диоксо-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-диазопирена // *Химия гетероциклических соединений*. — 1975. — № 12. — С. 1699—1700.
- О мутагенном действии производного тетрагидродиазопирена на бактерии / Абилов С. К., Фонштейн Л. М., Мигачев Г. И., Андриевский А. М. // *Генетика*. — 1979. — Т. 5, № 15. — С. 807—811.
- Ferguson L. R., Denny W. A. Microbial mutagenic effects of the DNA minor groove binder pibenzimol (Hoechst 33258) and a series of mustard analogues // *Mutat. Res.* — 1995. — Vol. 329, N 1. — P. 19—27.
- Durand R. E., Olive P. L. Cytotoxicity, mutagenicity and DNA damage by Hoechst 33342 // *J. Histochem. Cytochem.* — 1982. — Vol. 30, N 2. — P. 111—116.
- A new Salmonella tester strain (TA102) with A X T base pairs at the site of mutation detects oxidative mutagens / Levin D. E., Hollstein M., Christman M. F., Schwiers E. A., Ames B. N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1982. — Vol. 79, N 23. — P. 7445—7449.
- Portugal J., Waring M. J. Assignment of DNA binding sites for 4',6'-diamidine-2-phenylindole and bisbenzimidazole (Hoechst 33258). A comparative footprinting study // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1988. — Vol. 949, N 2. — P. 158—168.
- Turner P. R., Denny W. A. The mutagenic properties of DNA minor-groove binding ligands // *Mutat. Res.* — 1996. — Vol. 355, N 1—2. — P. 141—169.

16. Vig B. K., Swearngin S. E. Sequence of centromere separation: kinetochore formation in induced laggards and micronuclei // *Mutagenesis*. — 1986. — Vol. 1, N 6. — P. 461—465.

17. DNA minor groove-binding ligands: a different class of mammalian DNA topoisomerase I inhibitors / Chen A. Y., Yu C., Gatto B., Liu L. F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90, N 17. — P. 8131—8135.

18. Frei H., Würigler F. E. Induction of somatic mutation and recombination by four inhibitors of eukaryotic topoisomerases assayed in the wing spot test of *Drosophila melanogaster* // *Mutagenesis*. — 1996. — Vol. 11, N 4. — P. 315—325.

19. Tumor suppressor WARTS ensures genomic integrity by regulating both mitotic progression and G1 tetraploidy checkpoint function / Iida S., Hirota T., Morisaki T., Marumoto T., Hara T., Kuninaka S., Honda S., Kosai K., Kawasuji M., Pallas D. C., Saya H. // *Oncogene*. — 2004. — Vol. 23, N 31. — P. 5266—5274.

20. Hisaoka M., Tanaka A., Hashimoto H. Molecular alterations of h-warts/LATS1 tumor suppressor in human soft tissue sarcoma // *Lab. Invest.* — 2002. — Vol. 82, N 10. — P. 1427—1435.

21. A human homolog of *Drosophila* warts tumor suppressor, h-warts, localized to mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mi-

tosis / Nishiyama Y., Hirota T., Morisaki T., Hara T., Marumoto T., Iida S., Makino K., Yamamoto H., Hiraoka T., Kitamura N., Saya H. // *FEBS. Lett.* — 1999. — Vol. 459, N 2. — P. 159—165.

22. Molecular analysis of the h-warts/LATS1 gene in human breast cancer / Morinaga N., Shitara Y., Yanagita Y., Koida T., Kimura M., Asao T., Kimijima I., Takenoshita S., Hirota T., Saya H., Kuwano H. // *Int. J. Oncol.* — 2000. — Vol. 17, N 6. — P. 1125—1129.

23. Induction of tumor clones in *D. melanogaster* wts/+ heterozygotes with chemical carcinogens / Sidorov R. A., Ugnivenko E. G., Khovanova E. M., Belitsky G. A. // *Mutat. Res.* — 2001. — Vol. 498, N 1—2. — P. 81—91.

24. Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor suppressor gene wts / Eeken J. C., Klink I., van Veen B. L., Pastink A., Ferro W. // *Environ. Mol. Mutagen.* — 2002. — Vol. 40, N 4. — P. 277—282.

25. Smijs T. G., Nivard M. J., Schuitmaker H. J. / Development of a test system for mutagenicity of photosensitizers using *Drosophila melanogaster* // *Photochem. Photobiol.* — 2004. — Vol. 79, N 4. — P. 332—338.

Поступила 20.09.2012

*Kiryll Igorevich Kirsanov¹, Ekaterina Andreyevna Lesovaya²,
Alexander Alexandrovich Ivanov³, Gennadiy Alterovich Belitskiy⁴,
Marina Gennadievna Yakubovskaya⁵*

BLASTOMOGENIC ACTIVITY OF DNA BISBENZIMIDAZOLE DYES IN TESTS ON DROSOPHILA

¹ MSc, PhD, Senior Researcher, Chemical Carcinogenesis Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MSc, PhD, Researcher, Chemical Carcinogenesis Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MSc, PhD, Junior Researcher, Chemical Carcinogenesis Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Chemical Carcinogenesis Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, PhD, DSc, Head, Chemical Carcinogenesis Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Kirsanov Kiryll Igorevich, Chemical Carcinogenesis Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;
e-mail: mrkir@rambler.ru

We were the first to study effects of minor-groove ligands Hoechst 33258 and Hoechst 33342 in a somatic mutagenesis and recombination test on *Drosophila* heterozygous for *wts*. Both compounds produced a marked dose-depending blastomogenic effect. Hoechst 33342 demonstrated a 2-fold greater activity in induction of somatic mosaic clones as compared to Hoechst 33258 which agreed well with the difference in membrane permeability between these compounds. None of the compounds induced point mutations in Ames test on *Salmonella*. The Hoechst 33258 and Hoechst 33342 blastomogenic effects may be due to their ability to inhibit eukaryotic topoisomerase I and thus enhance recombination.

Key words: *Drosophila*, tumor, minor-groove ligands, mutagenesis, recombination.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алексей Анатольевич Волченко¹, Дингир Дмитриевич Пак²,
Федор Николаевич Усов³, Екатерина Юрьевна Фетисова⁴

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕДУКЦИОННОЙ МАММОПЛАСТИКИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение общей онкологии ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»
Минздрава России (125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, г. 3)

² Д. м. н., руководитель, отделение общей онкологии ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России
(125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, г. 3)

³ К. м. н., научный сотрудник, отделение общей онкологии ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»
Минздрава России (125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, г. 3; e-mail: info@mniioi.ru)

⁴ Клинический ординатор, кафедра онкологии и радиотерапии ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова
(125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, г. 3)

Адрес для переписки: 125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3,
ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, отделение общей онкологии,
Усов Федор Николаевич; e-mail: fedus70@mail.ru

Цель исследования состояла в разработке новых хирургических методов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы. В период с 2010 по 2011 г. 36 больным раком молочной железы выполнено органосохраняющее лечение с ремоделированием собственных тканей железы — терапевтическая маммопластика. Возраст больных составил от 25 до 55 лет, средний — 47 лет. Овариально-менструальная функция сохранена у 29 (80,5%) женщин, 7 (19,5%) были в менопаузе. Распределение по стадиям: I — II А — 27 (75%), II В — 9 (25%). У 36 пациенток реализовано органосохраняющее лечение с ремоделированием собственных тканей железы, из них у 25 (69,4%) произведена операция с перемещением сосково-ареолярного комплекса на нижней glandулярной ножке, у 11 (30,6%) — с использованием верхней glandулярной ножки (при локализации опухоли в нижних квадрантах). Основным пластическим материалом для реконструкции были оставшаяся после резекции ткань молочной железы, сосково-ареолярный комплекс на тканевой ножке. В раннем послеоперационном периоде отмечены 2 (5,5%) случая инфекционных осложнений и 3 (8,3%) — краевого некроза сосково-ареолярного комплекса. В течение 2 лет после операции прослежены 22 больные. Выживаемость при I стадии составила 96,9% за весь период наблюдения без местного рецидива. Для оценки косметического результата использована схема: результат удовлетворительный или неудовлетворительный. Его определяла пациентка. Проведен опрос группы больных из 24 женщин. Удовлетворительный результат получен у 22 (91,7%) пациенток. Терапевтическая маммопластика занимает важное место в комплексном лечении больных раком молочной железы. Согласно современным принципам методики пластической хирургии должны дополнять первичную онкологическую операцию. Тем самым снижается процент неудовлетворительных эстетических результатов и уменьшается необходимость отсроченных повторных реконструктивных вмешательств.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммопластика, органосохраняющие операции.

Рак молочной железы (РМЖ) — самое распространенное злокачественное новообразование у женщин. По оценкам экспертов ВОЗ, в мире ежегодно выявляется от

800 тыс. до 1 млн новых случаев РМЖ. В структуре заболеваемости злокачественными образованиями женского населения России в 2010 г. РМЖ занимал 1-е место: заболеваемость составляла 65,5 на 100 000 населения. При этом число впервые выявленных случаев РМЖ увеличилось с 49 548 в 2005 г. до 57 241 в 2010 г. [1].

По данным ретро- и проспективных исследований, органосохраняющие операции в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) на начальных стадиях РМЖ обеспечивают такую же общую и безрецидивную выживаемость, что и выполнение модифицированной радикальной мастэктомии. Цель органосохраняющего лечения состоит в том, чтобы при хороших косметических результатах частота местных рецидивов была сопоставима с частотой рецидивов после мастэктомии. У пациентов с опухолью размером менее 2 см при квадрантэктомии и расстоянии от опухоли до края резекции 2—3 см частота рецидивов сопоставима с таковой при мастэктомии — в среднем 2,6% в течение 6 лет наблюдения. В некоторых случаях косметический результат после органосохраняющего лечения может быть неудовлетворительным, а вместе с тем выполнение радикальной мастэктомии будет чрезмерным лечебным мероприятием.

В последние годы после органосохраняющего лечения, а также для коррекции дефектов формы, объема молочной железы (МЖ), расположения сосково-ареолярного комплекса (САК) и т. д. все чаще применяется редукционная маммопластика [2; 3].

В настоящее время принципы редукционной маммопластики постепенно становятся «золотым стандартом» лечения больных ранним РМЖ. Такой подход представляет собой сочетание радикального удаления опухоли и реконструкции оставшейся части МЖ [4; 5], что позволяет достичь хороших косметических результатов и ускорить психосоциальную реабилитацию. По данным рандомизированных исследований, отсроченные онкологические результаты при органосохраняющих редукционных маммопластических операциях сопоставимы с результатами органосохраняющих операций без реконструкции [6].

При обычном органосохраняющем лечении частота местных рецидивов колеблется от 10 до 14%, а при выполнении редукционных пластических операций снижается до 2—9%. Уменьшение частоты развития местных рецидивов связано с онкологической безопасностью редукционной маммопластики, т. к. иссекается нужный объем тканей МЖ без оглядки на косметические результаты [6; 7]. R. M. Rainsbury [8] сообщает, что при пластике собственными тканями МЖ частота местных рецидивов колеблется от 0 до 7%, а при перемещении аутологичных экстрамаммарных тканей — от 0 до 5%. После выполнения органосохраняющих операций все пациенты нуждаются в строгом наблюдении с проведением четкой дифференциальной диагностики между изменениями после операции (деформации, жировой некроз и т.д.) и рецидивом заболевания [9].

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена в период с 2010 по 2011 г. 36 больным РМЖ проведено органосохраняющее лечение с ремоделированием собственных тканей железы — терапевтическая маммопластика (ТМ). До начала лечения диагноз подтвержден результатами цитологического исследования тонкоиглольного пункционного биоптата из первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Для определения распространенности опухолевого процесса выполняли маммографию, ультразвуковое исследование МЖ, печени и органов малого таза, радионуклидное

исследование костей скелета, рентгенографию органов грудной клетки.

Возраст больных колебался от 25 до 55 лет, средний — 47 лет. Овариально-менструальная функция сохранена у 29 (80,5%) больных, 7 (19,5%) были в менопаузе. Основную группу составили больные РМЖ начальных стадий: I—IA — 27 (75%), IIB — 9 (25%).

Морфологическое строение опухоли оценивали по Международной гистологической классификации опухолей МЖ (ВОЗ, 2003). Наиболее часто диагностировали инвазивный протоковый рак — у 24 (66,7%) и инвазивный дольковый рак — у 8 (22,2%), комбинированные формы протокового и долькового рака выявлены у 4 (11,1%) пациенток. Независимо от объема операции 34 (94,4%) больным проведено комплексное и комбинированное лечение, только хирургическое вмешательство — 2 (5,6%) пациенткам.

У 36 больных РМЖ реализовано органосохраняющее лечение с ремоделированием собственных тканей МЖ, из них у 25 (69,4%) произведена органосохраняющая операция с перемещением САК на нижней glandулярной ножке, у 11 (30,6%) — с использованием верхней glandулярной ножки (при локализации опухоли в нижних квадрантах). Основным пластическим материалом для реконструкции была оставшаяся после резекции ткань МЖ, САК на тканевой ножке (рис. 1).

Первым этапом определяют объем удаляемых тканей и рассчитывают примерный объем лоскута. На предоперационном этапе производят разметку МЖ в положении больной стоя. Отмечают уровни субмаммарной складки, настоящую и планируемую линию расположения САК. Определяют границы разрезов кожи и область дезэпитализации кожного лоскута.

Вторым этапом формируют кожно-glandулярный лоскут (КГЛ). Выполняют дугообразный разрез, окаймляющий САК сверху, латерально и медиально, отступая от него на 2—3 см (в зависимости от размеров МЖ). При достижении нижней границы латерального и медиального краев САК разрезы продолжают вертикально вниз и параллельно друг другу до достижения субмаммарной складки. Разрезы производят строго вертикально с целью максимально полного сопоставления лоскутов в дальнейшем.

Затем разрезы продолжают на 3—4 см медиально и латерально с каждой стороны по ходу субмаммарной складки. Таким образом, мобилизуют КГЛ (верхнюю или нижнюю ножку), в который входит САК с фрагментом железистой ткани МЖ, а также образуются латеральный и медиальный КГЛ.

Затем производят дезэпитализацию полученного КГЛ (верхней или нижней ножки), оставляя полоску эпидермиса 3—4 мм лишь вокруг САК. Это позволяет обеспечить максимальный косметический эффект в области САК в последующем.

Третьим этапом выделяют сектор МЖ, содержащий опухоль, и иссекают его, отступая не менее 4 см от пальпируемых краев образования, что обеспечивает радикальное удаление опухоли при максимальном сохранении ткани МЖ. Ткань железы рассекают на всю глубину до наружной фасции большой грудной мышцы. Начиная от подсосковой области сектора, продвигаясь вниз и кнару-



Рисунок 1. Предоперационная разметка.

жи, иссекают фасцию передней поверхности подлежащих отделов большой грудной мышцы до ее латерального края.

Пластический этап операции заключается в перемещении САК, его фиксации и формировании окончательного вида МЖ. Образовавшиеся справа и слева вследствие разрезов по ходу субмаммарной складки КГЛ сшивают над деэпителизированным участком тканевой ножки. Вначале осуществляют сопоставление подкожного жирового слоя, а затем накладывают внутрикожный непрерывный шов на рану. САК фиксируют непрерывным внутрикожным швом.

В результате применения методики на реконструированной МЖ остается Т-образный шов, горизонтальная часть которого спрятана в субмаммарной складке, и малозаметный параареолярный рубец.

В раннем послеоперационном периоде отмечено 2 (5,5%) случая инфекционных осложнений и 3 (8,3%) — краевого некроза САК.

В течение 2 лет после операции прослежены 22 больные. Выживаемость при I стадии РМЖ составила 96,9%, за весь период наблюдения не отмечено случаев местно-рецидива.

Оценка косметических результатов является сложной проблемой. Наиболее часто используемое в публикациях деление на отличный, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результат не совсем корректно. Представить эти результаты в единицах измерения невозможно. Мы использовали простую схему: результат был либо удовлетворительный, либо неудовлетворительный. Его определяла пациентка. Нами проведен опрос группы больных из 24 женщин — в целом удовлетворительный результат оказался у 22 (91,7%) пациенток.

Помимо достижения благоприятных эстетических результатов редукционные хирургические вмешательства на МЖ характеризуются следующими аспектами: облегчают проведение ЛТ, упрощают клиническое и инструментальное обследование МЖ в послеоперационном периоде.

Показанием к органосохраняющему лечению с применением редукционной маммопластики служит необходимость удаления более 20% ткани МЖ при среднем и большом размере МЖ для получения хорошего косметического результата. Решение о применении необходимой хирургической техники принимается в зависимости от локализации и размера первичного опухолевого узла, соотношения размера опухолевого узла и МЖ, формы и объема МЖ, возраста и желания самой пациентки [10; 11]. Пациенткам, у которых есть риск определения опухоли в краях резекции (мультифокальный рост, большой размер опухоли, диффузные микрокальцинаты, наличие распространенного внутрипротокового компонента, молодой возраст, ER-отрицательная опухоль, HER-2/неу-положительные опухоли), требуется более широкое иссечение опухоли. Подобные операции могут сопровождаться неудовлетворительными косметическими результатами [12; 13]. Стоит воздержаться от редукционной маммопластики у пациенток с отечно-инфильтративной формой рака, при мультицентрическом росте опухоли [14; 15].

Оптимальный объем хирургического вмешательства у больных со злокачественным новообразованием достигается лишь путем полного удаления опухолевой ткани и наличием чистых краев резекции. В прошлом операция считалась радикальной при крае резекции 1 см от опухоли [15; 16]. Недавно проведенный метаанализ показал эквивалентный риск развития местного рецидива при расстоянии от опухоли до края резекции 1—2 мм [17; 18], при меньшем расстоянии края резекции рассматриваются как положительные [19; 20]. По другим данным, края резекции могут быть квалифицированы как положительные, если непосредственно связаны с раковыми клетками, неадекватными — при расстоянии от опухоли меньше 1—2 мм и отрицательными — при расстоянии от опухоли более 10 мм [21].



Рисунок 2. Результат органосохраняющего лечения с использованием редукционной маммопластики.

Риск развития местных рецидивов значительно уменьшается в случае применения ЛТ после органосохраняющих операций. Полученные результаты лечения сходны с таковыми после мастэктомии [22].

Осложнения при маммопластике встречаются в 1—2% случаев. Ранние общие осложнения включают серомы, гематомы, развитие инфекции, краевой некроз кожи и некроз САК, которые приводят к задержке заживления раны. Поздние осложнения могут быть связаны с некрозом жировых клеток, потерей чувствительности соска [23; 24]. Жировой некроз наблюдается у 25% пациентов после адьювантной ЛТ [25].

По данным клинических наблюдений, ожирение является сильным предиктором неинфекционных раневых осложнений и раневой инфекции после аутологичной реконструкции МЖ. Пациенты с избыточной массой тела должны быть информированы о значительном риске возникновения нежелательных результатов [26].

Таким образом, редукционная маммопластика должна занимать важное место в комплексном лечении больных РМЖ. Успех при лечении пациентов данной группы достигается путем мультидисциплинарного подхода к каждой больной. Тщательное предоперационное обследование помогает выработать всесторонний план операции для достижения наилучшего результата. По мере того как принципами редукционной маммопластики начинают пользоваться многие хирурги, разрабатывается все больше новых методик онкохирургии при лечении больных РМЖ. Согласно современным принципам, методики пластической хирургии должны дополнять первичную онкологическую операцию, тем самым снижать процент неудовлетворительных эстетических результатов и необходимость в отсроченных повторных реконструктивных вмешательствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чисова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 260 с.
2. The use of oncoplastic reduction techniques to reconstruct partial mastectomy defects in women with ductal carcinoma in situ / Song H. M., Styblo T. M., Carlson G. W., Losken A. // *Breast J.* — 2010. — Vol. 16, N 2. — P. 141—146.
3. Patani N., Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer / *Breast J.* — 2010. — Vol. 16, N 3. — P. 222—232.
4. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases / Fitoussi A. D., Berry M. G., Fam F., Falco M. C., Curnier A., Couturaud B., Rey F., Salmon R. J. // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2010. — Vol. 125, N 2. — P. 454—462.
5. Rainsbury R. M. Breast reconstruction: choices and challenges // *Proceedings of the 2nd EASO education workshop on breast reconstruction surgery, 2010.* — P. 1—4.
6. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery / Rietjens M., Urban C. A., Rey P. C., Mazzarol G., Maisonneuve P., Garusi C., Intra M., Yamaguchi S., Kaur N., De Lorenzi F., Matthes A. G., Zurrida S., Petit J. Y. // *Breast.* — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 387—395.
7. Oncoplastic principles in breast conserving surgery / Urban C., Lima R., Schunemann E., Spautz C., Rabinovich I., Anselmi K. // *Breast.* — 2011. — Vol. 20, Suppl 3. — P. 92—95.
8. Rainsbury R. M. Surgery insight: Oncoplastic breast-conserving reconstruction — indications, benefits, choices and outcomes // *Nat.*

Clin. Pract. Oncol. — 2007. — Vol. 4, N 11. — P. 657—664.

9. Management algorithm and outcome evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques / Losken A., Styblo T. M., Carlson G. W., Jones G. E., Amerson B. J. // *Ann. Plast. Surg.* — 2007. — Vol. 59, N 3. — P. 235—242.
10. Oncoplastic surgical techniques for personalized breast conserving surgery in breast cancer patient with small to moderate sized breast / Yang J. D., Lee J. W., Kim W. W., Jung J. H., Park H. Y. // *J. Breast Cancer.* — 2011. — Vol. 14, N 4. — P. 253—261.
11. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery / Clough K. B., Kaufman G. J., Nos C., Buccimazza I., Sarfati I. M. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17, N 5. — P. 1375—1391.
12. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions / Pleijhuis R. G., Graafland M., De Vries J., Bart J., de Jong J. S., Van Dam G. M. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16, N 10. — P. 2717—2730.
13. Mac Donald S., Taghian A. G. Prognostic factors for local control after breast conservation: does margin status still matter? // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 20, N 30. — P. 4929—4930.
14. Outcome analysis of immediate and delayed conservative breast surgery reconstruction with mastopexy and reduction mammoplasty techniques / Munhoz A. M., Aldrighi C. M., Montag E., Arruda E., Brasili J. A., Filassi J. R., Aldrighi J. M., Gemperli R., Ferreira M. C. // *Ann. Plast. Surg.* — 2011. — Vol. 67, N 3. — P. 220—225.
15. Stöblen F., Rezai M., Kümmel S. Imaging in patients with breast implants — results of the First International Breast (Implant) Conference 2009 // *Insights Imaging.* — 2010. — Vol. 1, N 2. — P. 93—97.
16. Sardanelli F. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group // *Eur. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 46, N 8. — P. 1296—1316.
17. Yang N., Muradali D. The augmented breast: a pictorial review of the abnormal and unusual // *Am. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 196, N 4. — P. 451—460.
18. Prosthetic Breast Implant Rupture: Imaging-Pictorial Essay / Colombo G., Ruvolo V., Stifanese R., Perillo M., Garlaschi A. // *Aesth. Plast. Surg.* — 2011. — Vol. 35, N 5. — P. 891—900.
19. Oncoplastic breast surgery: a review and systematic approach / Berry M. G., Fitoussi A. D., Curnier A., Couturaud B., Salmon R. J. // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* — 2010. — Vol. 63, N 8. — P. 1233—1243.
20. Oncoplastic breast surgery: a review and systematic approach / Berry M. G., Fitoussi A. D., Curnier B., Couturaud B., Salmon R. J. // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* — 2010. — Vol. 63, N 8. — P. 1233—1243.
21. Law T. T., Kwong A. Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? // *South Med. J.* — 2009. — Vol. 102, N 12. — P. 1234—1237.
22. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO) / Petit J. Y., Veronesi U., Orecchia R., Rey P., Martella S., Didier F., Viale G., Veronesi P., Luini A., Galimberti V., Bedolis R., Rietjens M., Garusi C., De Lorenzi F., Bosco R., Manconi A., Ivaldi G. B., Youssef O. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 117, N 2. — P. 333—338.
23. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin / Groot G., Rees H., Pahwa P., Kanagaratnam S., Kinloch M. // *J. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 103, N 3. — P. 212—216.
24. De Lorenzi F. Oncoplastic surgery: the evolution of breast cancer treatment // *Breast J.* — 2010. — Vol. 16, Suppl. 1. — S. 20—21.
25. Mammary fat necrosis following radiotherapy in the conservative management of localized breast cancer: does it matter? / Trombetta M., Valakh V., Julian T. B., Werts E. D., Parda D. // *Radiother. Oncol.* — 2010. — Vol. 97, N 1. — P. 92—94.
26. Autologous breast reconstruction: the Vanderbilt experience (1998 to 2005) of independent predictors of displeasing outcomes / Greco J. A., Castaldo E. T., Nanney L. B., Wu Y. C., Donahue R., Wendel J. J., Hagan K. F., Shack R. B. // *J. Am. Coll. Surg.* — 2008. — Vol. 207, N 1. — P. 49—56.

Поступила 25.08.2012

*Alexey Anatolyevich Volchenko¹, Dingir Dmitriyevich Pak²,
Fedor Nikolayevich Usov³, Ekaterina Yuryevna Fetisova⁴*

CURRENT STATE OF REDUCTION MAMMAPLASTY IN CONSERVATIONAL SURGERY FOR BREAST CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, P. A. Hertzen Oncology Research Institute
(3, 2 Botkinskiy pr., Moscow, 125284, RF)

² MD, PhD, DSc, Head, General Oncology Department, P. A. Hertzen Oncology Research Institute
(3, 2 Botkinskiy pr., Moscow, 125284, RF)

³ MD, PhD, Researcher, General Oncology Department, P. A. Hertzen Oncology Research Institute
(3, 2 Botkinskiy pr., Moscow, 125284, RF)

⁴ Postgraduate Student, Chair of Oncology and Radiotherapy, I. M. Sechenov First MSMU
(3, 2 Botkinskiy pr., Moscow, 125284, RF)

Address for correspondence: Usov Fedor Nikolayevich, General Oncology Department,
P. A. Hertzen Oncology Research Institute, 3, 2 Botkinskiy pr., Moscow, 125284;
e-mail: fedus70@mail.ru

The purpose of this study was to develop new surgical approaches to conservational treatment of breast cancer patients. During 2010 through 2011 a total of 36 breast cancer patients underwent breast-conserving treatment with autologous breast reconstruction, i. e. therapeutic mammoplasty. The patient age ranged from 25 to 55 years, mean 47 years. Ovarian-menstruation function was preserved in 29 women (80.5%), 7 patients (19.5%) were postmenopausal. Twenty seven patients (75%) had stage I—IIA and 9 (25%) had stage IIB disease. Thirty six patients underwent conservational treatment with autologous breast reconstruction including 25 cases (69.4%) receiving surgery with transfer of the nipple—areola on the lower glandular pedicle and 11 cases (30.6%) having the same surgery using the upper glandular pedicle (if tumor was located in lower quadrants). Residual breast tissue and nipple—areola complex on a tissue pedicle were mainly used for mammoplasty. Early postoperative morbidity included infectious complications (2/5.5%) and marginal necrosis of the nipple—areola complex (3/8.3%). Twenty two patients were followed-up for 2 years. Survival of patients with stage I disease was 96.9% for the entire local recurrence-free follow-up period. Cosmetic results were assessed as satisfactory or unsatisfactory basing on patients' self-reports. Of 24 women questioned, 22 (91.7%) assessed cosmetic result as satisfactory. Therapeutic mammoplasty plays an important role in multimodality treatment for breast cancer. According to current guidelines, oncoplastic techniques should supplement primary cancer surgery. This approach is associated with reduced percentage of poor esthetic outcomes and lower need in delayed second surgical reconstruction.

Key words: breast cancer, mammoplasty, conservational surgery.

Натан Танфелевич Райхлин¹, Ирина Алексеевна Букаева²,
Елена Александровна Смирнова³, Мария Владимировна Пономарева⁴,
Антонио Константинович Чекини⁵, Алентина Ивановна Павловская⁶,
Михаил Александрович Шабанов⁷

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ, СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ КАРЦИНОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ

¹ Профессор, д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. б. н., старший научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. б. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ Профессор, д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отдел патологической анатомии опухолей человека, Райхлин Натан Танфелевич; e-mail: ponomareva.mariya@gmail.com

Задачей работы явились изучение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина, а также определение индекса Ki-67, характеризующих соответственно скорость прохождения митотического цикла и число пролиферирующих клеток, и выявление значения этих показателей в определении пролиферативной активности, степени злокачественности и прогноза карциноидных опухолей легких. Исследовано 18 карциноидных опухолей (13 типичных и 5 атипичных). Установлено, что темп роста опухолей и степень их злокачественности определяются соотношением количества пролиферирующих клеток и скорости клеточной пролиферации. Повышенная экспрессия белков В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина способствует развитию метастазов и может также иметь существенное значение в торможении апоптоза в опухолевых клетках, создавая таким образом основу для опухолевой прогрессии. Выявляемые различия в уровне экспрессии белков Ag-ОЯОР могут быть важным дополнительным маркером дифференциальной диагностики типичных и атипичных карциноидных опухолей легких.

Ключевые слова: карциноидные опухоли легких, пролиферативная активность, индекс Ki-67, В23/нуклеофозмин, С23/нуклеолин.

Опухоли из клеток диффузной нейроэндокринной системы — большая группа новообразований одного

гистогенеза, но различного типа (морфологического строения, степени малигнизации, способности к метастазированию, агрессивности течения, лекарственной чувствительности, функциональной активности и пр.), встречающихся практически во всех органах. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) в легочной ткани составляют 30,6% от всех новообразований этого типа,

наблюдающихся в других органах [1]. В классификации, разработанной ВОЗ, в легких выделяют следующие варианты данных новообразований: типичные и атипичные карциномы, мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак [2]. Карциномы легких — редкие новообразования. Согласно данным базы SEER (The USA National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results data base — база эпидемиологического надзора и целевых результатов Национального института рака США), карциномы легких составляют 1,2% от всех первичных новообразований этого органа [1].

Следует подчеркнуть, что распространенность карцином дыхательной системы (трахея, бронхи, легкие) значительно увеличивается в последние годы. По данным SEER, в США число зарегистрированных случаев карцином легких ежегодно увеличивается на 6% [1].

Впервые S. Oberndorfer в 1907 г. описал своеобразные опухоли тонкой кишки и предложил для их обозначения термин «карцином», что значит карциноподобный [3]. В этой работе S. Oberndorfer писал, что «карциномы — это небольшого размера множественные опухоли, потенциально инвазивные, не метастазируют и очень медленно растут, в связи с чем не опасны». Через 22 года в 1929 г. S. Oberndorfer на основании исследования 36 карцином червеобразного отростка и тонкой кишки опубликовал работу, в которой пересмотрел свою первоначальную оценку доброкачественного поведения опухолей этого типа и подтвердил возможность того, что карциномы способны проявлять свойства злокачественных опухолей и метастазировать [4].

В классификации ВОЗ в соответствии с градацией НЭО по степени злокачественности для типичных карцином легких характерна низкая степень злокачественности, для атипичных — средняя, для мелкоклеточного и крупноклеточного рака — высокая [2]. Три группы НЭО, выделенные ВОЗ, в классификации, предложенной Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS), соответствуют опухолям трех градаций: G1 (типичные карциномы), G2 (атипичные карциномы), G3 (мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак) [5; 6].

Агрессивность, долгосрочный прогноз и другие особенности клинического поведения этих опухолей зависят от их индивидуальных биологических свойств, одним из важнейших показателей которых является пролиферативная активность. Маркером количества пролиферирующих клеток, как известно, служит индекс Ki-67 (MIB-1), который рекомендован рядом международных классификаций и совещаний и используется для дифференциальной диагностики НЭО различной степени злокачественности, определения прогноза, выбора оптимальных схем лечения и решения других проблем, связанных с клиническими особенностями течения новообразований [7—10].

Однако индекс Ki-67 не всегда соответствует клиническому поведению опухоли, иногда при низком индексе Ki-67 опухоль имеет более агрессивное течение, чем аналогичная, но с более высоким индексом Ki-67 [11—14]. Вариативность индекса Ki-67 в одном и том же и в разных типах НЭО подчеркивается во многих исследовани-

ях [8; 15—17]. Аналогичным образом разделилось мнение группы экспертов при так называемом Дельфийском голосовании [5] по поводу необходимого минимума данных для диагностики НЭО. Относительно целесообразности включения индекса Ki-67 в патоморфологическое заключение 53% участников ответили «нет», 47% — «да». Кроме количества пролиферирующих клеток в оценке пролиферативной активности в целом большое значение имеет скорость прохождения клетками митотического цикла. Главными регуляторами скорости прохождения клетками фаз митотического цикла являются аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов (белки Ag-ОЯОР) — B23/нуклеофозмин (B23/НФ) и C23/нуклеолин (C23/НЛ) [11—13; 18—20].

На основании изложенного задачей настоящей работы явились изучение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков B23/НФ и C23/НЛ, а также определение индекса Ki-67, характеризующих соответственно скорость прохождения митотического цикла и количество пролиферирующих клеток, выявление значения этих показателей в определении пролиферативной активности, степени злокачественности и прогноза карциномных опухолей легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для работы послужили 18 карцином легких, в том числе 13 типичных и 5 атипичных. Разграничение карциномных опухолей на типичные и атипичные проводили в соответствии с требованиями классификации ВОЗ 2004 г. [2]. Карциномные опухоли, в которых число митозов было < 2 в 10 полях зрения при большом увеличении ($\times 400$) и в которых отсутствовали некрозы, были расценены как типичные; опухоли, в которых число митозов было от 2 до 10 в 10 полях зрения и в которых имелись некрозы, расценены как атипичные. В одном типичном и в одном атипичном карциноме имелись метастазы в региональных лимфатических узлах.

Проведено гистологическое и электронно-микроскопическое исследование общепринятыми методами. Белки Ag-ОЯОР выявляли с применением гистохимической реакции с нитратом серебра. Интенсивность реакции оценивали по числу гранул серебра, образующихся в ходе реакции. Гранулы подсчитывали в 100 клетках в каждом случае и затем оценивали среднее число гранул серебра на одно ядро в каждой группе опухолей. Иммуногистохимическое исследование B23/НФ проводили с применением моноклональных антител — nucleophosmin n/B23, клон mouse mAb23 (фирма «Labvision»). Для выявления C23/НЛ использовали моноклональные антитела nucleolin/4E2, клон mouse mAb4E2 (фирма «Abcam»). Оценку иммуногистохимической реакции проводили визуально с учетом интенсивности окрашивания и устанавливали как низкую, умеренную, высокую. Иммуногистохимическое исследование экспрессии антигена Ki-67 проводили с применением антител к антигену Ki-67 (фирма «Dako», клон MIB-1). Результаты реакции оценивали в 1000 клетках и определяли процент окрашенных клеток.

Кроме того, с диагностической целью иммуногистохимически исследовали маркеры НЭО — хромогранин А и синаптофизин.

Статистическую обработку данных и определение достоверности проводили по Стьюденту с использованием критерия t .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования обнаружено, что типичные и атипичные карциноиды легких характеризовались сходным морфологическим строением. Опухолевые клетки обоих вариантов карциноидов формировали трабекулярные, гнездные, розеткоподобные, псевдожелезистые и другие структуры. Электронно-микроскопическое исследование карциноидных опухолей легких показало, что их основным ультраструктурным диагностическим признаком является наличие нейроэндокринных гранул в цитоплазме опухолевых клеток, количество которых отражает степень дифференцировки. В типичных карциноидах гранул больше, чем в атипичных (рис. 1, А). Кроме того, в атипичных карциноидах ядерная мембрана, в отличие от типичных, в которых она ровная, имеет глубокие инвагинации (рис. 1, Б). Насыщенность цитоплазмы опухолевых клеток органоидами снижается по мере нарастания степени злокачественности и увеличивается количество опухолевых клеток с темным матриксом.

В опухолевых клетках выявлялась экспрессия нейроэндокринных маркеров — хромогранина А и синаптофизина.

При гистохимическом исследовании в клетках 10 из 13 типичных карциноидов выявлялась низкая или умеренная экспрессия белков Ag-ОЯОР (рис. 2, А), число гранул серебра на ядро клетки в среднем составляло $2,8 \pm 0,31$. При иммуногистохимическом исследовании в клетках этих 10 карциноидов отмечалась преимущественно умеренная экспрессия В23/НФ и низкая экспрессия С23/НЛ (рис. 2, Б, В). Средний индекс Ki-67 в этих 10 типичных карциноидах составил $2,3 \pm 0,12\%$ (рис. 2, Г).

Отдельно необходимо остановиться на 3 случаях из 13 типичных карциноидных опухолей. Особенностью одного из них было наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Анализ экспрессии белков Ag-ОЯОР в клетках метастазирующей опухоли показал, что среднее число гранул на 1 ядро составляло $9,2 \pm 0,37$; это превышало средние значения, установленные для типичных карциноидов, в 3,2 раза. В клетках этой опухоли отмечалась высокая экспрессия В23/НФ и С23/НЛ. В 2 других наблюдениях показатели экспрессии белков Ag-ОЯОР были также повышены и составляли $8,9 \pm 0,37$ гранулы на ядро, что превышало в 3,1 раза показатели, установленные для типичных карциноидов. В этих 2 опухолях особенно высокой была экспрессия В23/НФ. Индекс Ki-67 в метастазирующей опухоли был повышен и достигал 6%, а в 2 других находился в пределах средних значений, характерных для остальных 10 типичных карциноидов.

В клетках атипичных карциноидов среднее число гранул серебра составило $6,2 \pm 0,47$ на ядро, что было в 2,2 раза выше, чем в типичных карциноидах (рис. 3, А). Выявляемые различия были достоверными ($p < 0,001$). Наиболее высокая экспрессия белков Ag-ОЯОР была зарегистрирована в клетках метастазирующей опухоли, в которых среднее число гранул на 1 ядро составило

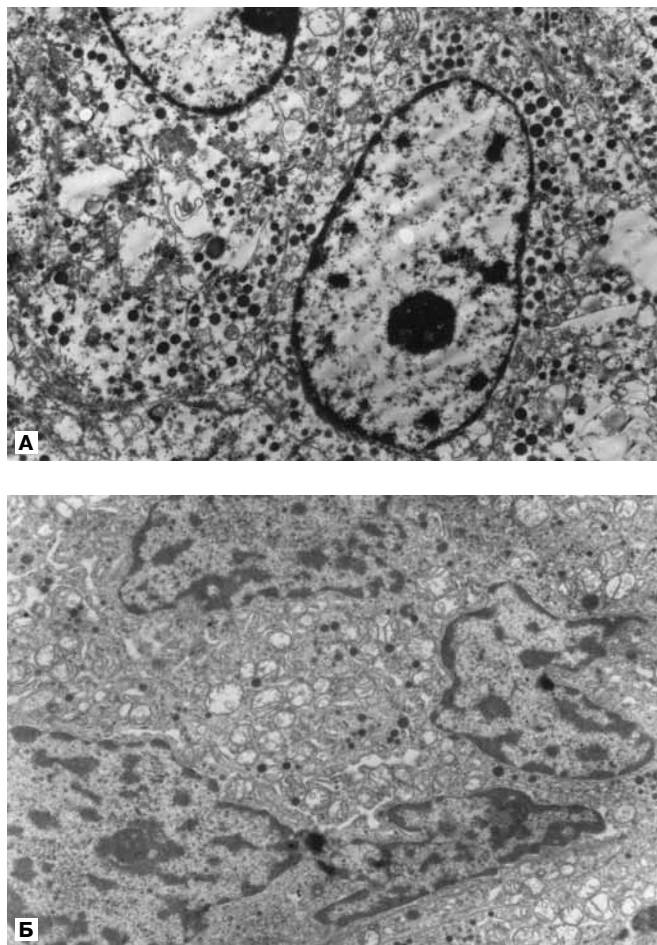


Рисунок 1. Ультраструктурная характеристика карциноидов легких.

А. Типичный карциноид ($\times 5000$). Опухолевые клетки имеют овальное ядро с ровными контурами, частично конденсированным хроматином и ядрышком. В цитоплазме определяется большое количество нейроэндокринных гранул. **Б.** Атипичный карциноид ($\times 4000$). Опухолевые клетки имеют ядра с глубокими инвагинациями, хроматин конденсирован в виде глыбок и хаотично разбросан по всей нуклеоплазме. В цитоплазме — незначительное количество нейроэндокринных гранул, округлые митохондрии и короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети.

$10,5 \pm 0,37$. Экспрессия В23/НФ в клетках всех исследованных атипичных карциноидов была высокой (рис. 3, Б). Экспрессия С23/НЛ в 3 опухолях оказалась умеренной (рис. 3, В), а в 2 опухолях, одна из которых была метастазирующей, отмечен высокий уровень экспрессии этого белка. В атипичных карциноидах индекс Ki-67 составлял $3,2 \pm 0,31\%$, что достоверно превышало в 1,4 раза индекс Ki-67, регистрируемый в типичных карциноидах ($p < 0,02$) (рис. 3, Г). Наиболее высокий индекс Ki-67 отмечен в метастазирующей опухоли — 20%

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие дифференциально-диагностические трудности типичных и атипичных карциноидов обуславливают необходимость поиска новых критериев,

объективно отражающих степень злокачественности и особенности их клинического поведения. В качестве маркеров степени злокачественности новообразований интенсивно изучаются белки Ag-ОЯОР. При исследовании злокачественных опухолей разных локализаций и гистогенеза выявлено повышение в них экспрессии белков Ag-ОЯОР и главных их составляющих — B23/НФ и C23/НЛ по сравнению с соответствующими нор-

мальными тканями, дисплазиями и доброкачественными опухолями [12—14; 18; 20—22]. Установлено, что чем интенсивнее экспрессия белков Ag-ОЯОР, тем выше скорость пролиферации клеток [12; 14; 20; 22]. Снижение уровня белков Ag-ОЯОР, напротив, приводит к замедленному прохождению митотического цикла. В связи с этим интенсивность экспрессии белков Ag-ОЯОР рассматривают как маркер скорости пролиферации кле-

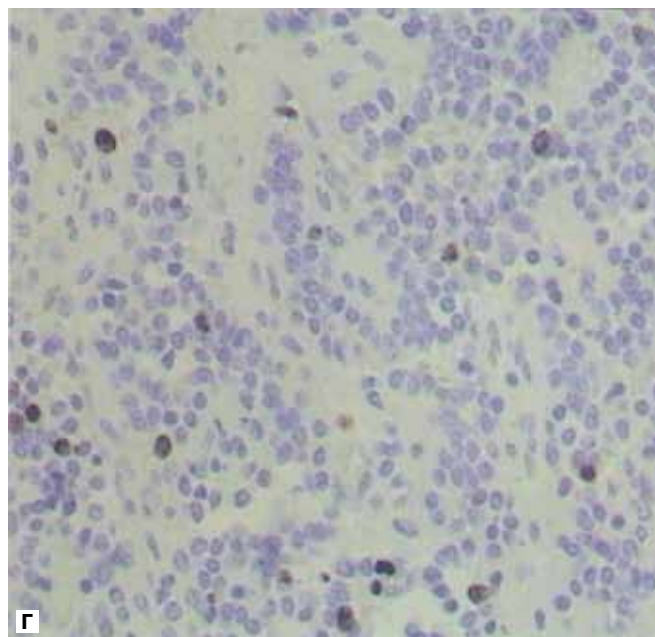
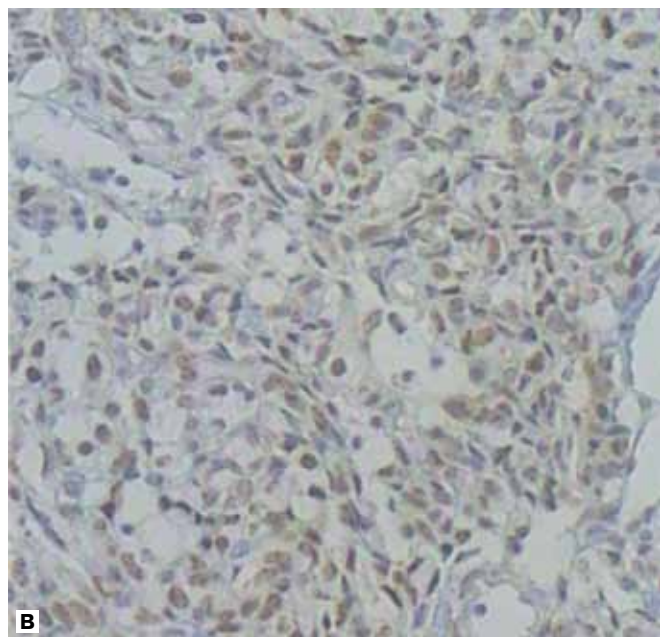
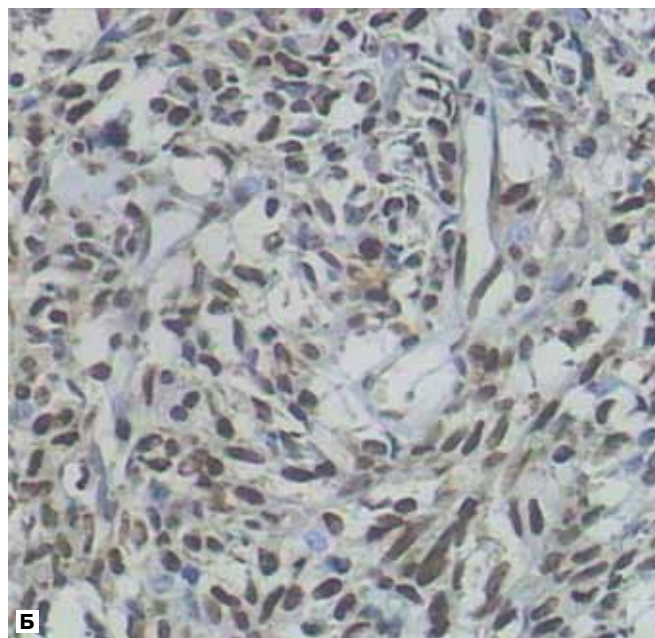
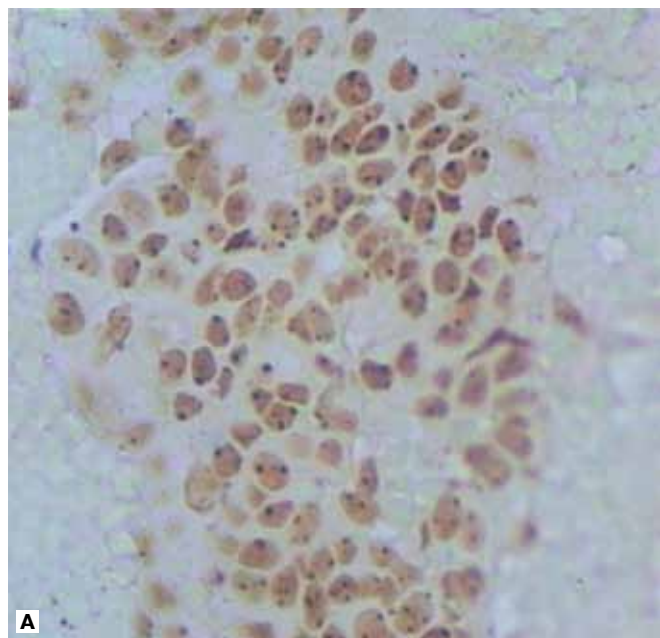


Рисунок 2. Типичный карциноид. Экспрессия белков Ag-ОЯОР, B23/НФ C23/НЛ и антигена Ki-67.

А. Экспрессия белков Ag-ОЯОР (гистохимическая реакция с азотнокислым серебром, $\times 400$). В ядрах большинства опухолевых клеток содержится 1—2 гранулы серебра. **Б.** Умеренная экспрессия B23/НФ (иммуногистохимическая реакция, $\times 250$). **В.** Низкая экспрессия C23/НЛ (иммуногистохимическая реакция, $\times 200$). **Г.** Число антиген-Ki-67-положительных клеток низкое (иммуногистохимическая реакция, $\times 200$).

ток — важный показатель степени злокачественности новообразований, темпа роста опухолей, определения их прогноза и дифференциальной диагностики [11; 13; 14; 19—21].

Проведенное нами исследование показало, что чем выше уровень экспрессии белков Ag-ОЯОР, тем выше степень агрессивного течения карциноидных опухолей легких. В большинстве типичных карциноидов отмеча-

лась умеренная экспрессия В23/НФ и низкая экспрессия С23/НЛ, тогда как в атипичных карциноидах отмечалась высокая экспрессия В23/НФ и высокая и умеренная экспрессия С23/НЛ. Внутри каждой группы карциноидов были отдельные опухоли, отличавшиеся более высокой экспрессией белков Ag-ОЯОР, среди которых были метастазирующие опухоли. Особенностью метастазирующих карциноидных опухолей являлась высокая экс-

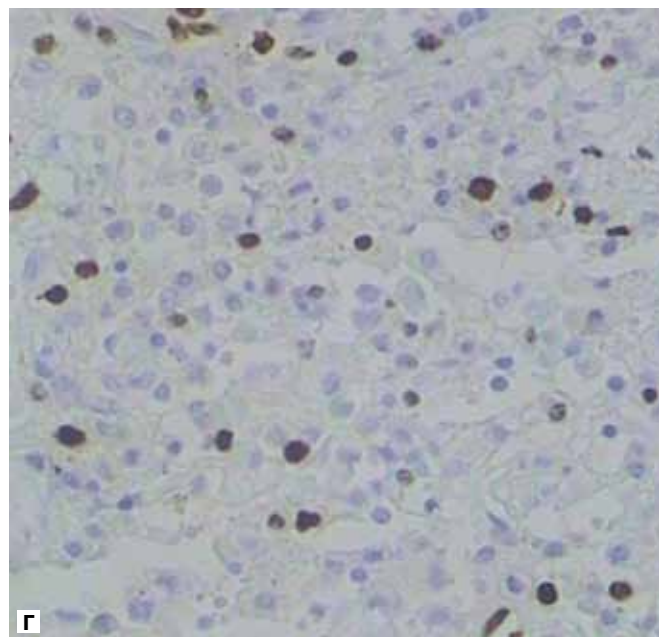
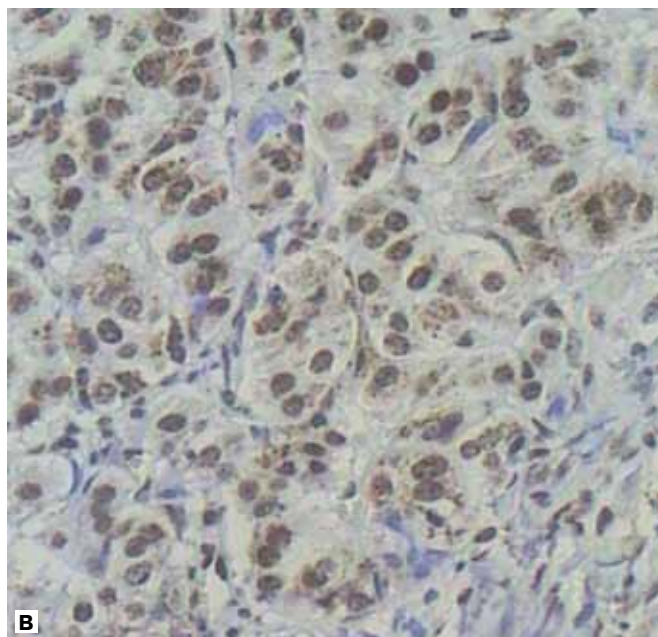
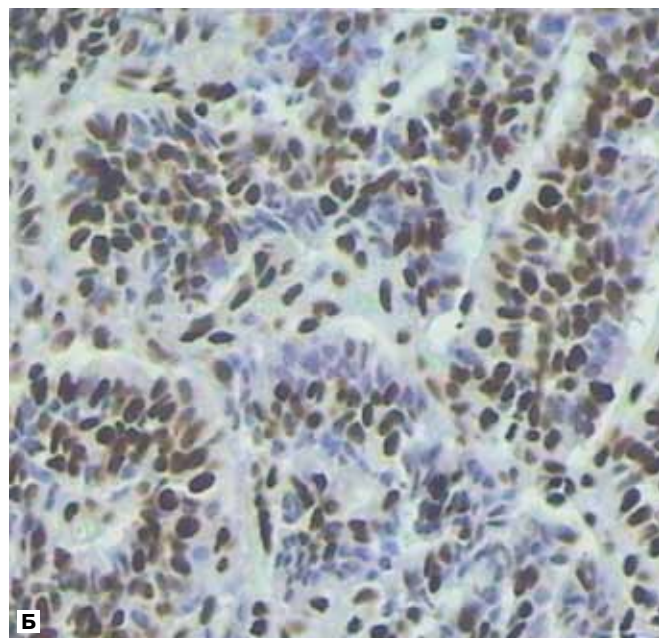
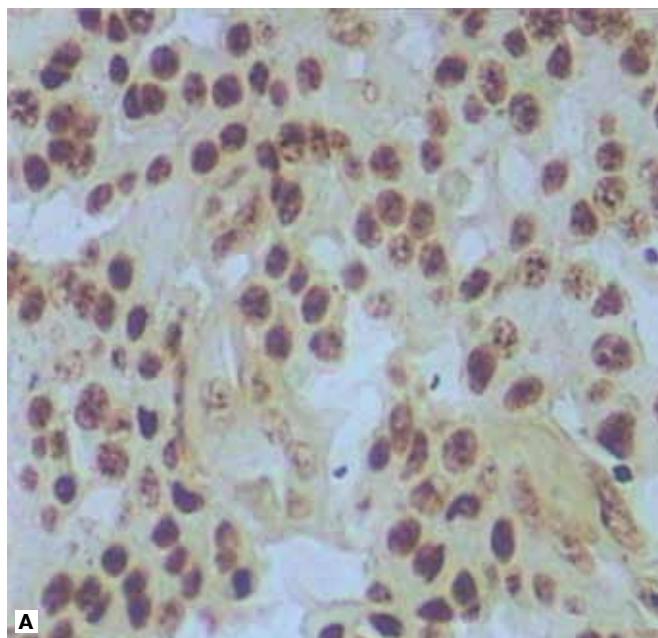


Рисунок 3. Атипичный карциноид. Экспрессия белков Ag-ОЯОР, В23/НФ, С23/НЛ и антигена Ki-67.

А. Экспрессия белков Ag-ОЯОР (гистохимическая реакция с азотнокислым серебром, $\times 400$). В отдельных клетках содержится 4 гранулы серебра и более. **Б.** Высокая экспрессия В23/НФ (иммуногистохимическая реакция, $\times 250$). **В.** Умеренная экспрессия С23/НЛ (иммуногистохимическая реакция, $\times 250$). **Г.** Число антиген-Ki-67-положительных клеток умеренное (иммуногистохимическая реакция, $\times 200$).

прессия белков B23/НФ и C23/НЛ. Известно, что C23/НЛ является также белком, определяющим инвазивные свойства клеток, функционируя как рецептор для ряда лигандов, в том числе и для молекул, вовлеченных в контроль адгезии, миграционной активности, инвазии и метастазирования [23]. В этой связи можно предполагать, что повышенная экспрессия C23/НЛ в карциноидных опухолях создает условия для усиления их миграционной активности, помогая клеткам осуществлять инвазию и метастазирование. По данным литературы [1], при типичных карциноидах легких метастазы встречаются в 5—20%, при атипичных — в 30—70%. Важно отметить, что повышенная экспрессия белков Ag-ОЯОР (B23/НФ и C23/НЛ) не только вызывает усиление пролиферативной и миграционной активности опухолевых клеток, но и сопровождается выраженным антиапоптотическим действием этих белков [24—26].

Повышенная экспрессия B23/НФ и C23/НЛ, подавляя супрессорные свойства p53, способствует увеличению выживаемости клеток с ускоренной пролиферацией и стимулирует таким образом опухолевую прогрессию.

В этой связи повышенная экспрессия B23/НФ и C23/НЛ, регистрируемая в отдельных типичных и атипичных карциноидах, может рассматриваться как показатель степени их потенциальной агрессивности. Такие карциноидные опухоли обуславливают необходимость более тщательного наблюдения и активного лечения.

В нашем исследовании в типичных карциноидах индекс Ki-67 был низким и составлял в среднем $2,3 \pm 0,12\%$; в атипичных карциноидах этот показатель составлял $3,2 \pm 0,31\%$.

Различия индекса Ki-67 в типичных и атипичных карциноидах легких выявлены в ряде работ [9; 10; 15; 16]. Однако четкие пороговые значения индекса Ki-67 при типичных и атипичных карциноидах легких не установлены. По одним данным, основанным на анализе результатов серии исследований, индекс Ki-67 в типичных карциноидах находится в пределах 0,2—1,1%, в то время как в атипичных карциноидах — в пределах 0,3—20,3% [10; 17]. По другим данным, индекс Ki-67 в типичных карциноидах составляет 5% или менее, а в атипичных карциноидах находится в пределах 5—20% [8; 27]. При этом отмечается, что 57% атипичных карциноидов легких представлены опухолями, в которых индекс Ki-67 составляет 3—3,4%; реже (14%) встречаются атипичные карциноиды с более высоким индексом Ki-67 — в пределах 7,3—20,3% [16].

Не исключено, что вариабельность индекса Ki-67 в карциноидных опухолях, а также различия этого показателя в типичных и атипичных карциноидах могут быть связаны с разным статусом в них пути p16/циклинD1/pRb (пути pRb), контролирующего вступление клеток в митотический цикл и прохождение фазы G1. Ключевым компонентом этого пути является опухолевый супрессор pRb, который в покоящихся клетках и в ранней фазе G1 находится в активном (дефосфорилированном) состоянии и блокирует прохождение митотического цикла. В части типичных и атипичных карциноидов легких может наблюдаться нарушение пути pRb [15; 27]. Основным механизмом нарушения пути pRb в карциноидных опухолях связан со сверхэкспрессией циклина D1 [15]. Это сопровождается

фосфорилированием и инактивацией опухолевого супрессора pRb и как следствие — усилением пролиферации клеток. Сверхэкспрессия циклина D1 наблюдается в 15% типичных карциноидов. В атипичных карциноидах нарушения пути pRb более частые и более выраженные; в этих опухолях наряду со сверхэкспрессией циклина D1 (в 20% опухолей) может также наблюдаться утрата белка pRb (в 20—60% опухолей) [15; 27]. В карциноидных опухолях, в которых путь pRb остается интактным, число клеток, находящихся в митотическом цикле (число Ki-67-позитивных клеток), остается низким и пролиферативный потенциал таких опухолей в значительной степени определяется уровнем экспрессии белков Ag-ОЯОР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что степень злокачественности карциноидных опухолей легких зависит не только от количества пролиферирующих клеток, но и в значительной степени от интенсивности экспрессии аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов — B23/НФ и C23/НС, регулирующих скорость пролиферации Ki-67-положительных клеток, находящихся в митотическом цикле. В конечном счете темп роста опухолей и степень их злокачественности определяются соотношением количества пролиферирующих клеток (индекс Ki-67) и скорости прохождения фаз митотического цикла (интенсивность экспрессии белков Ag-ОЯОР: B23НФ и C23/НЛ). Вместе с тем повышенная экспрессия белков Ag-ОЯОР может иметь существенное значение в торможении в опухолевых клетках апоптоза, способствуя увеличению их выживаемости и создавая таким образом основу для опухолевой прогрессии. Следует также подчеркнуть, что повышенная экспрессия этих белков способствует развитию метастазов. Различия в уровне экспрессии белков Ag-ОЯОР могут быть также маркером дифференциальной диагностики типичных и атипичных карциноидных опухолей легких, что особенно важно в случаях карциноидных опухолей с низкими значениями индекса Ki-67. Результаты нашего исследования показывают, что оценка экспрессии белков Ag-ОЯОР в карциноидных опухолях легких содержит важную информацию об особенностях конкретной опухоли и позволяет прогнозировать ее индивидуальное клиническое течение.

Необходимо заметить, что B23/НФ и C23/НС являются многофункциональными белками и, хотя основные функции их связаны со стимуляцией скорости клеточной пролиферации и торможением апоптоза и в большинстве опухолей наблюдается их повышенная экспрессия, эти белки в зависимости от локализации в клетке (ядрышко, нуклеоплазма, цитоплазма, плазматическая мембрана), наличия тех или иных факторов, их взаимодействия с опухолевыми супрессорами p53, pArf, белками Mdm2, FBW7 и др. могут проявлять онкогенные свойства или оказывать супрессирующее опухоль действие [22; 25; 26; 28; 29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors / Gustavsson B. I., Kidd M., Chan A., Malfertheiner M. V., Modlin I. M. // Cancer. — 2008. — Vol. 113, N 1. — P. 5—21.

2. Travis W. D. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors // Pathology and Genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart / Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C. (eds). — Lyon, France: IARC Press, 2004. — P. 19—20.
3. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms // Frankf. Z. Pathol. — 1907. — Vol. 1. — S. 426—432.
4. Oberndorfer S. Karzinoide / F. Henke, O. Lubarsch (eds.). Handbuch der speziellen Patol. Anat. Histol. — Berlin: Verlag von Julius Springer, 1929. — P. 814—847.
5. Pathology reporting of neuroendocrine tumours: application of the Delphic consensus to the development of minimum pathology data set / Klimstra D. S., Modlin I. R., Adsay N. V., Chetty R., Deshpande V., Gonen M., Jensen R. T., Kidd M., Kulke M. H., Lloyd R. V., Moran C., Moss S. F., Oberg K., O'Toole D., Rindi G., Robert M. E., Suster S., Tang L. H., Tzen C.-Y., Washington M. K., Wiedenmann B., Yao J. // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, N 3. — P. 303—313.
6. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems / Klimstra D. S., Modlin I. R., Coppola D., Lloyd R. V., Suster S. // Pancreas. — 2010. — Vol. 39, N 6. — P. 707—712.
7. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms / Lin O., Olgac S., Green I., Zakowski M. F., Klimstra D. S. // Am. J. Clin. Pathol. — 2003. — Vol. 120, N 2. — P. 209—216.
8. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact / Aslan D. L., Gulbahce H. E., Pambuccian S. E., Manivel J. C., Jessurun J. // Am. J. Clin. Pathol. — 2005. — Vol. 123, N 6. — P. 874—878.
9. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients / Rugge M., Fassan M., Clemente R., Rizzardi G., Giacomeli L., Pennelli G., Messoli C., Segat D., Rea F. // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14, N 1. — P. 149—154.
10. Partitioning of bronchopulmonary carcinos in two different prognostic categories by Ki-67 score / Grimaldi F., Muser D., Beltrani C. A., Machin P., Morelli A., Pizzolitto S., Talmassons G., Marciello A., Colao A. A., Monaco R., Monaco G., Faggiano A. // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2011. — Vol. 20, N 2. — P. 1—4.
11. Аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов — маркеры скорости клеточной пролиферации / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Смирнова Е. А. // Арх. пат. — 2006. — Т. 68, № 3. — С. 47—51.
12. Значение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков и антигена Ki-67 в определении пролиферативной активности клеток и прогноза «малого» (T1) рака легкого / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Смирнова Е. А., Гуревич Л. Е., Делекторская В. В., Полоцкий Б. Е., Лактионов К. К., Ардзинба М. С. // Арх. пат. — 2008. — Т. 70, № 3. — С. 15—18.
13. Derenzini M. The AgNORs // Micron. — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 117—120.
14. Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry / Lorenzato M., Abboud P., Lecki C., Brownjy F., O'Donhue M. F., Ploton D., Adnet J. J. // Micron. — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 151—159.
15. Divergent cyclin B1 expression and Rb/p16/cyclinD1 pathway aberrations among pulmonary neuroendocrine tumors / Igarashi T., Jiang S. X., Kameya T., Asamura H., Sato Y., Nagai K., Okayasu I. // Modern Pathol. — 2004. — Vol. 17. — P. 1259—1267.
16. ERCC1 and Ki-67 in small cell lung carcinoma and other neuroendocrine tumors of the lung: distribution and impact on survival / Skov B. G., Holm B., Erreboe A., Skov T., Mellemegaard A. // J. Thorac. Oncol. — 2010. — Vol. 5, N 4. — P. 453—459.
17. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung. An update // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — Vol. 134. — P. 1628—1638.
18. Derenzini M., Montanaro L., Trere D. What the nucleolus says to tumour pathologist // Histopathology. — 2009. — Vol. 54. — P. 753—762.
19. Trere D. AgNOR staining and quantification // Micron. — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 127—131.
20. Значение оценки пролиферативного потенциала (соотношение количества пролиферирующих клеток и длительности митотического цикла) в определении степени злокачественности и прогноза при аденокортикальном раке / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Филимонок А. В., Смирнова Е. А., Пробатова Н. А., Павловская А. И., Шабанов М. А., Пономарева М. В. // Арх. пат. — 2011. — Т. 73, № 5. — С. 43—47.
21. Ядрышковый организатор как маркер степени злокачественности и прогноза неходжкинских злокачественных лимфом / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Смирнова Е. А., Тупицын Н. Н., Шолохова Е. Н. // Арх. пат. — 1996. — Т. 58, № 4. — С. 22—28.
22. Nucleophosmin and Cancer / Grisendi S., Mecucci C., Falini B., Pandolfi P. P. // Nature Rev. Cancer. — 2006. — Vol. 6. — P. 493—505.
23. Functions of the histone chaperone nucleolin in diseases / Storck S., Shukla M., Dimitrov S., Bouvet Ph. // Subcel. Biochem. — 2007. — Vol. 41. — P. 125—144.
24. Nucleophosmin sets a threshold for p53 response to UV radiation / Maiguel D. A., Jones L., Chakravarty D., Yang Ch., Carrier F. // Moll. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 24, N 9. — P. 3703—3711.
25. Hypoxia-induced nucleophosmin protects cell death through inhibition of p53 / Li J., Zhang X., Sejas D. P., Bagby C. C., Pang Q. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, N 40. — P. 41 275—41 279.
26. Negative regulation of p53 by nucleophosmin antagonizes stress-induced apoptosis in human normal and malignant hematopoietic cells / Li J., Zhang X., Sejas D. P., Pang Q. // Leukemia Res. — 2005. — Vol. 29. — P. 1415—1423.
27. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas // Modern Pathol. — 2012. — Vol. 25 (suppl. 1). — S. 18—30.
28. An extensive tumor array analysis supports tumor suppressive role for nucleophosmin in breast cancer / Karhemo P.-R., Rivinoja A., Lundin J., Hyvonen M., Chernenko A., Lammi J., Sihto H., Lundin M., Heikkila P., Joensuu H., Bono P., Laakkonen P. // Am. J. Pathol. — 2011. — Vol. 179, N 2. — P. 1004—1014.
29. Di Fiore P. P. Playing both sides: nucleophosmin between tumor suppression and oncogenesis // J. Cell Biol. — 2008. — Vol. 182, N 1. — P. 7—9.

Поступила 18.09.2012

*Natan Tanfelevich Raikhlin¹, Irina Alexeyevna Bukayeva²,
Elena Alexandrovna Smirnova³, Maria Vladimirovna Ponomareva⁴,
Antonio Konstantinovich Chekini⁵, Alentina Ivanovna Pavlovskaya⁶,
Mikhail Alexandrovich Shabanov⁷*

PULMONARY CARCNOID: PROLIFERATIVE ACTIVITY, GRADE AND PROGNOSIS

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MSc, PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MSc, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, Researcher, Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, Researcher, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁶ MD, PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Raikhlin Natan Tanfelevich, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: ponomareva.mariya@gmail.com

The purpose of this study was to analyze expression of argyrophilic nucleolar proteins B23/nucleophosmin and C23/nucleolin, to determine Ki-67 score characterizing mitotic cycle rate and the number of proliferating cells respectively and to evaluate the role of these parameters in assessment of proliferative activity, grade and prognosis for pulmonary carcinoid. A total of 18 carcinoids (13 typical and 5 atypical) were studied. Tumor growth rate and grade were found to correlate with ratio of the number of proliferating cells and rate of cell proliferation. B23/nucleophosmin and C23/nucleolin overexpression was associated with enhanced metastasis and might play a significant role in apoptosis inhibition in tumor cells as a basis for tumor progression. Difference in expression of Ag-NOR proteins may be a useful additional marker for differentiation between typical and atypical pulmonary carcinoids.

Key words: pulmonary carcinoid, proliferative activity, Ki-67 score, B23/nucleophosmin, C23/nucleolin.

Светлана Юрьевна Чижевская¹, Вячеслав Алексеевич Бычков²,
Евгений Лхаматцуренович Чойнзонов³, Владимир Михайлович Перельмутер⁴,
Марина Викторовна Завьялова⁵

ВАРИАНТЫ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5)

² К. м. н., научный сотрудник, лаборатория онковирусологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН
(634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5)

³ Академик РАМН, профессор, г. м. н., директор ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН
(634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5)

⁴ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение патологической анатомии и цитологии
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5)

⁵ Д. м. н., заведующий, кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО «СибГМУ»
Минздравсоцразвития России (634050, РФ, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Адрес для переписки: 634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, НИИ онкологии СО РАМН,
отделение опухолей головы и шеи, Чижевская Светлана Юрьевна;
e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

Проведено сравнение различных вариантов оценки лечебного патоморфоза плоскоклеточных карцином гортани и гортаноглотки для прогнозирования исходов заболевания у 32 больных II—IV (T2—4N0—2M0) стадии, получивших комбинированное лечение за период с 2006 по 2011 г. Предложенная модификация оценки терапевтического патоморфоза по участкам опухоли с его минимальной выраженностью увеличивает разрешающую способность классического способа оценки патоморфоза. Результаты исследования свидетельствуют о связи уровня терапевтического патоморфоза плоскоклеточных карцином гортани и гортаноглотки с течением заболевания, а также о целесообразности использования модифицированного приема его оценки для прогнозирования неблагоприятного течения заболевания, прежде всего развития рецидивов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак гортани и гортаноглотки, лечебный патоморфоз.

По данным мировой статистики, доля рака гортани и гортаноглотки (РГиГ) составляет от 2 до 4% в структуре всех злокачественных новообразований [1]. В России, по данным В. И. Чисова на 2010 г. [2], стандартизованный показатель заболеваемости раком гортани в России составил 3,13 на 100 000 населения, среди мужчин — 7,28, среди женщин — 0,36; из них 65,8% были в трудоспособном возрасте. Стандартизованный показатель смертности у больных раком гортани в России составил 2,06 на 100 000 населения, среди мужчин — 5,00, среди женщин — 0,17. Подобная ситуация характерна и для рака гортаноглотки.

Основным и наиболее эффективным методом лечения местнораспространенного РГиГ остается комбинированное воздействие, в котором хирургическое лече-

ние занимает центральное место. Выбор метода лечения должен решаться строго индивидуально с учетом клинических, морфологических и иммунобиологических особенностей опухолевого процесса [3—5]. Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных РГиГ является внедрение в клиническую практику современных цитостатиков в сочетании с лучевой терапией и хирургическим вмешательством [6; 7]. Особая роль химиотерапии при сочетании с лучевой состоит в том, что кроме противоопухолевого действия многие препараты оказывают радиосенсибилизирующий эффект [8; 9]. Данный подход приводит к лечебному патоморфозу III—IV степени у многих пациентов.

Несмотря на успехи современной онкологии в лечении РГиГ, проблема определения исходов этих заболеваний остается нерешенной. Известно, что клинически опухоль редко начинает проявляться на ранних стадиях, как правило, при III—IV стадии опухолевого процесса. В связи с тем что процессы метастазирования и рециди-

вирования злокачественных новообразований служат основной причиной смерти пациентов, поиск их прогностических маркеров является очень актуальной задачей.

Исследования по определению маркеров прогноза рецидивов и метастазов многочисленны. Известны способы прогнозирования рецидива и метастазирования опухоли у больных раком гортани, критерии оценки которых основаны на клинико-инструментальных, морфологических, иммунологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических показателях [10–18].

Однако до сих пор нет комплексного подхода к прогнозированию течения и исхода заболевания. Определение наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей позволит прогнозировать течение РГиг и оптимизировать динамический контроль и тактику лечения больных. Ранее нами разработана математическая модель для прогноза эффективности комплексного метода лечения больных РГиг с учетом клинических факторов, показателей иммунного и гормонального статуса. Доказано, что данная модель позволяет с достаточно высокой вероятностью прогнозировать исход болезни у больных РГиг [19].

У разных пациентов опухоли обладают различной чувствительностью к лечению; морфологически это выражается разным лечебным патоморфозом. Его степень в виде различных клеточных изменений, начиная с дистрофии до образования полей некроза, отражает действие химио- и радиотерапии на опухолевые клетки.

Однако у ряда больных РГиг в силу гетерогенности клеточного состава в одной и той же опухоли могут обнаруживаться участки патоморфоза различной степени выраженности, что позволяет высказать предположение о существовании в опухоли субпопуляций клеток, обладающих различной чувствительностью к лечению.

Неясным остается вопрос о значимости гетерогенности опухолевых клеток для клинического течения и исхода заболевания. Сложности возникают с интерпретацией данных. В зависимости от субъективной оценки морфолога опухоль может быть отнесена к группе с более или менее выраженным патоморфозом. Правильная оценка позволяет более точно оценить эффективность терапии, поэтому возникает необходимость минимизировать субъективизм.

Кроме того, практически нет работ по оценке связи чувствительности опухоли к терапии, характеризуемой по степени лечебного патоморфоза, и исходов болезни. Считается, что чем лучше ответ опухоли на лечение, тем лучше прогноз, однако работ, статистически подтверждающих зависимость исхода заболевания от степени лечебного патоморфоза при РГиг, крайне мало.

Таким образом, существует необходимость изучения различных вариантов оценки лечебного патоморфоза у пациентов, в опухоли которых выявлены субпопуляции клеток с неодинаковой чувствительностью к терапии. Все изложенное обосновывает актуальность дальнейших исследований по определению значимости степени лечебного патоморфоза для прогноза рецидивирования и отдаленного метастазирования у больных РГиг.

Цель настоящего исследования состояла в изучении различных вариантов оценки лечебного патоморфоза плоскоклеточных карцином гортани и гортаноглотки для прогнозирования исходов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 32 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным РГиг II–IV (T2–4N0–2M0) стадии, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 2006 по 2011 г. У всех больных морфологически верифицированный плоскоклеточный рак гортани (74%) и гортаноглотки (26%) разной степени дифференцировки.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили 2 курса неоадьювантной химиотерапии с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел — 175 мг/м², карбоплатин — AUC-6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалами 4 ч, с оценкой эффекта по достижении суммарной очаговой дозы 40 Гр по изозффекту. Затем проводили хирургическое лечение.

Морфологическое исследование опухоли осуществляли с оценкой гистотипа и степени лечебного патоморфоза на операционном материале после лечения.

Образцы ткани для исследования забирали из разных участков опухоли. Предварительно оценивали характер, выраженность повреждений опухоли и состояние перифокальной ткани. Для определения патоморфоза использовали четырехуровневую схему оценки повреждающего эффекта в ткани опухоли, основанную на качественных характеристиках, разработанную и предложенную К. Nakayama в 1967 г. и усовершенствованную Г. А. Лавниковой [20]. В каждом случае в разных участках опухоли отдельно оценивался уровень с минимальной и максимальной степенью терапевтического патоморфоза.

Степень патоморфоза I констатировали в случае, если в паренхиме опухоли определяли выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, дистрофию и уменьшение пролиферативной активности клеток; II — если общая структура опухоли сохранялась, однако наблюдались отдельные очаги некроза и дистрофия клеток; III — при наличии полей некроза, выраженной дистрофии клеток, единичных атипичных клеток; IV — если паренхиматозные элементы опухоли отсутствовали, однако могли определяться поля роговых масс, гранулемы и очаги некроза.

Оценку эффективности лечения проводили с использованием шкалы ВОЗ на основании непосредственных и отдаленных результатов с учетом частоты и сроков возникновения рецидивов и метастазов.

Статистическую обработку данных выполняли методом дисперсионного анализа с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании I степень лечебного патоморфоза при РГиг зарегистрирована у 1 (2,5%) больного, у 4 (10,2%) наблюдались участки I, и II степени, у 6 (15,4%) — II степень, у 4 (10,2%) — участки II и II степени, у 13 (33,3%) — III степень, у 4 (10,2%) — IV степень лечебного патоморфоза.

В случае идентификации в образце опухоли двух участков с различной степенью лечебного патоморфоза (например, участок со II и участок с III степенью) применяли два варианта отнесения таких пациентов к той или иной группе (см. рисунок): в первом случае его относили к группе с

менее выраженным патоморфозом («Патоморфоз min»), во-втором — к группе с более выраженным патоморфозом («Патоморфоз max»). Каждый способ был оценен с точки зрения значимости в ассоциации с исходом болезни.

В табл. 1 приведены данные о связи стадии Т опухолевого процесса со степенью лечебного патоморфоза. Выраженность патоморфоза опухоли в нашем случае не зависела от стадии опухолевого процесса. При анализе зависимости рецидивов от степени лечебного патоморфоза обнаружено, что в случае оценки патоморфоза по участкам опухоли с его минимальной выраженностью возможность прогнозирования вероятности возникновения рецидива достоверно выше (табл. 2). Вероятность метастазов у больных РГиГ не связана существенно со степенью патоморфоза независимо от того, к какой группе отнести случаи с 2 участками патоморфоза различной выраженности (табл. 3).

При оценке вероятности возникновения рецидивов опухоли или метастазов либо и того, и другого обнаружено, что независимо от того, к какой группе причислить

Таблица 1

Зависимость выраженности патоморфоза от стадии опухолевого процесса

Стадия	Патоморфоз min		Патоморфоз max	
T2	$2,4 \pm 1,1$ (n = 8)	F = 0,38; p = 0,75	$2,6 \pm 0,7$ (n = 8)	F = 0,8; p = 0,45
T3	$2,7 \pm 0,9$ (n = 18)		$2,9 \pm 0,6$ (n = 18)	
T4	$2,3 \pm 0,8$ (n = 6)		$2,5 \pm 0,8$ (n = 6)	

пациентов с 2 участками опухоли разной степени патоморфоза, вероятность развития рецидивов и метастазов тем достоверно выше, чем менее выражена чувствительность опухоли к терапии (табл. 4).

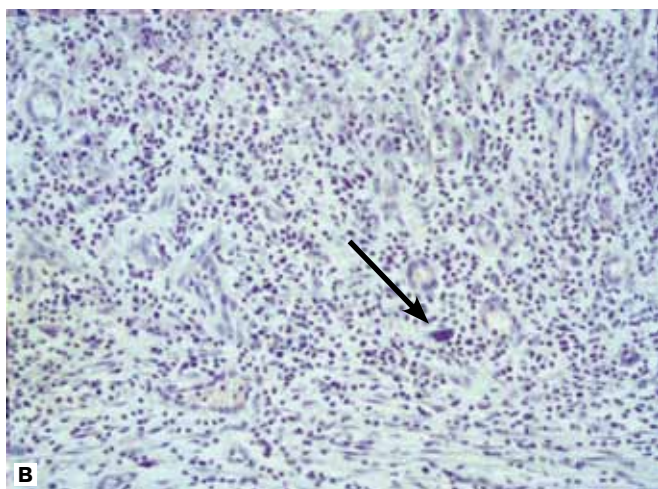
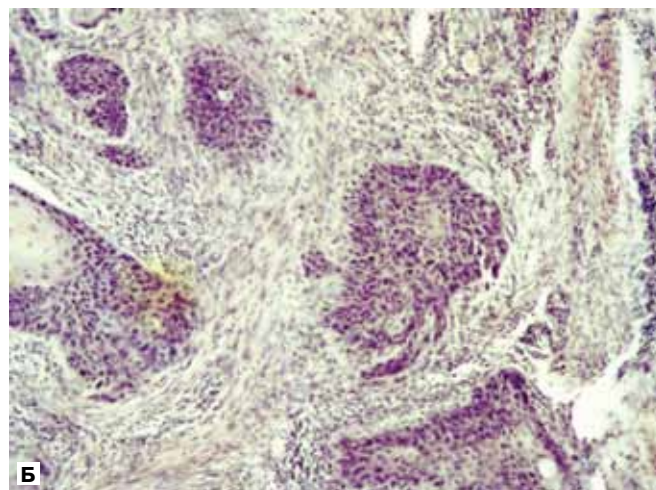
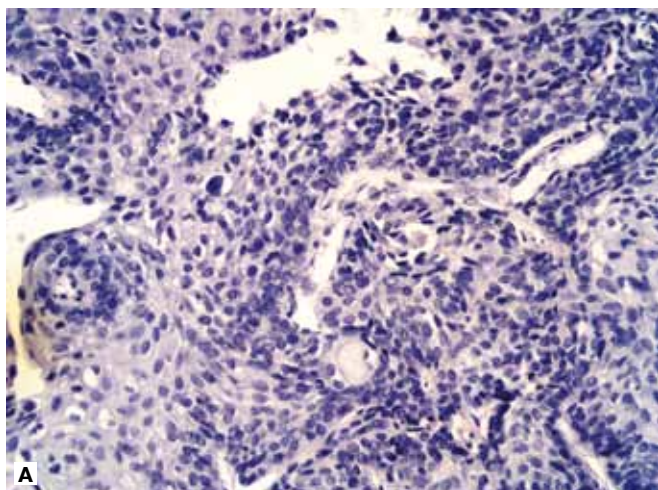


Рисунок. Плоскоклеточный неороговевающий рак гортани умеренной степени дифференцировки (световая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином). Стрелкой указана опухолевая клетка в грануляционной ткани.

А. Опухоль до лечения (× 200). **Б.** Участок опухоли с лечебным патоморфозом I степени (× 100). **В.** Участок опухоли с лечебным патоморфозом III степени (× 100).

Таблица 2

Зависимость возникновения рецидивов от степени выраженности патоморфоза

Рецидивы	Патоморфоз min		Патоморфоз max	
Нет	2,7 ± 0,8 (n = 26)	F = 7,4; p = 0,01	2,8 ± 0,7 (n = 26)	F = 2,6; p = 0,12
Есть	1,6 ± 0,8 (n = 6)		2,3 ± 0,5 (n = 6)	

Согласно приведенным данным при оценке патоморфоза по участкам опухоли с минимальной выраженностью патоморфоза увеличивается достоверность результатов.

Таким образом, предложенная модификация оценки терапевтического патоморфоза по участкам опухоли с его минимальной выраженностью увеличивает разрешающую способность классического способа оценки патоморфоза. Результаты исследования свидетельствуют о связи уровня терапевтического патоморфоза плоскоклеточных карцином гортани и гортаноглотки с течением заболевания, а также о целесообразности использования модифицированного приема его оценки для прогнозирования неблагоприятного течения заболевания, прежде всего развития рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

- Boyle P., Levin B. World cancer report 2008. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. — 511 p.
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 260 с.
- Рожнов В. А., Андреев В. Г., Мардынский Ю. С. Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения местно-распространенного рецидивного рака гортани (rT3N0M0) // Сиб. онкол. журн. — 2008. — № 5. — С. 23—26.
- Чижевская С. Ю., Чойнзонов Е. А. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сиб. онкол. журн. — 2007. — № 4. — С. 127—133.
- Чойнзонов Е. А., Мухамедов М. Р., Балацкая Л. Н. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. — Томск: Изд-во НТЛ, 2006. — 280 с.
- Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. — М., 2004. — 10 с.
- Решетов И. В., Чиссов В. И., Трофимов Е. И. Рак гортаноглотки. — М., 2005. — 300 с.

Таблица 3

Зависимость возникновения метастазов от степени патоморфоза

Метастазы	Патоморфоз min		Патоморфоз max	
Нет	2,6 ± 0,9 (n = 28)	F = 1,4; p = 0,25	2,8 ± 0,7 (n = 28)	F = 2,3; p = 0,14
Есть	2,0 ± 0,0 (n = 4)		2,2 ± 0,5 (n = 4)	

Таблица 4

Зависимость возникновения рецидивов и/или метастазов от степени патоморфоза

Рецидивы и метастазы	Патоморфоз min		Патоморфоз max	
Нет	2,8 ± 0,8 (n = 22)	F = 11,3; p = 0,002	2,9 ± 0,7 (n = 22)	F = 6,7; p = 0,01
Есть	1,8 ± 0,6 (n = 10)		2,3 ± 0,4 (n = 10)	

8. Алиева С. Б., Ткачев С. И., Любаев В. А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака головы и шеи III—IV стадии // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 39—42.

9. Матакова И. С. Результаты химиолучевого лечения рака гортани T3N0M0 // Матер. VIII Рос. онкол. конгр. М., 2004. — С. 134—135.

10. Gene expression profiling to predict outcome after chemoradiation in head and neck cancer / Pramana J., Van den Brekel M. W., van Velthuysen M. L., Wessels L. F., Nuyten D. S., Hofland I., Atsma D., Pimentel N., Hoebbers F. J., Rasch C. R., Begg A. C. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2007 — Vol. 69, N 5. — P. 1544—1552.

11. A prognostic multigene classifier for squamous cell carcinomas of the larynx / Mirisola V., Mora R., Esposito A. I., Guastini L., Tabacchiara F., Paleari L., Amaro A., Angelini G., Dellepiane M., Pfeffer U., Salami A. // Cancer Lett. — 2011. — Vol. 307, N 1. — P. 37—46.

12. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes / Schwartz D. L., Rajendran J., Yueh B., Coltrera M. D., Leblanc M., Eary J., Krohn K. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2004. — Vol. 130, N 12. — P. 1361—1367.

13. Focal adhesion kinase and E-cadherin as markers for nodal metastasis in laryngeal cancer / Rodrigo J. P., Dominguez F., Suárez V., Canel M., Secades P., Chiara M. D. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2007. — Vol. 133, N 2. — P. 145—150.

14. Radiotherapy in laryngeal carcinoma: can a panel of 13 markers predict response? / Wildeman M. A., Gibcus J. H., Hauptmann M., Begg A. C., van Velthuysen M. L., Hoebbers F. J., Mastik M. F., Schuurin E., van der Wal J. E., van den Brekel M. W. // Laryngoscope. — 2009. — Vol. 119, N 2. — P. 316—322.

15. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-20 overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma / Liu Y., Li Y., Liu Z., Zhang L., Anniko M., Duan M. // Acta. Otolaryngol. — 2011. — Vol. 7. — P. 769—773.

16. Morphological tumor front grading and matrix metalloproteinases type I expression as a prognostic parameter of the presence of lymph node micrometastases in laryngeal carcinoma / Lukomski M., Lewy-Trenda I., Stasikowska O., Durko M., Starska K. // Otolaryngol. Pol. — 2007. — Vol. 61, N 5. — P. 805—810.

17. DNA microarrays-based microRNA expression profiles derived from formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks of squamous cell carcinoma of larynx / Li L., Zhang Z. M., Liu Y., Wei M. H., Xue L. Y., Zou S. M., Di X. B., Han N. J., Zhang K. T., Xu Z. G., Gao Y. N. // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. — 2010. — Vol. 39, N 6. — P. 391—395.

18. Чойнзонов Е. А. Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения): Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Томск, 1995. — 46 с.

19. Чижевская С. Ю., Чойнзонов Е. А., Мещеряков Р. В. Прогнозирование исходов лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, № 3. — С. 97—102.

20. Лавникова Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестн. АМН СССР. — 1976. — № 6. — С. 13—19.

Поступила 18.10.2012

*Svetlana Yurievna Chizhevskaya¹, Vyacheslav Alekseyevich Bychkov²,
Evgeniy Lkhamatsyrenovich Choinzonov³, Vladimir Mikhailovich Perelmuter⁴,
Marina Victorovna Zavyalova⁵*

METHODS FOR ASSESSMENT OF THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF SQUAMOUS CELL LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CARCINOMAS TO PREDICT DISEASE OUTCOME

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Head and Neck Tumor Department, Oncology Research Institute,
SD of RAMS (5, Cooperativny per., Tomsk, 634050, RF)

² MD, PhD, Researcher, Oncovirology Laboratory, Oncology Research Institute,
SD of RAMS (5, Cooperativny per., Tomsk, 634050, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAMS, Director, Oncology Research Institute,
SD of RAMS (5, Cooperativny per., Tomsk, 634050, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Pathological Anatomy and Cytology Department, Oncology Research Institute,
SD of RAMS (5, Cooperativny per., Tomsk, 634050, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Head, Chair of Pathological Anatomy, SybSMU
(2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, RF)

Address for correspondence: Chizhevskaya Svetlana Yurievna, Head and Neck Tumor Department,
Oncology Research Institute, SD of RAMS, 5, Cooperativny per., Tomsk, 634050, RF;
e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

Various methods for assessment of therapeutic pathomorphosis of squamous cell laryngeal and laryngopharyngeal carcinomas were compared to predict disease outcome in 32 patients with stage II—IV (T2—4N0—2M0) disease receiving multimodality treatment during 2006 through 2011. The proposed modification of the therapeutic pathomorphosis assessment by tumor regions with minimal damage increases resolution capability of the corresponding classical approach. The study results suggest a relationship between the level of pathomorphosis in squamous cell laryngeal and laryngopharyngeal carcinomas and the disease clinical course. The modified assessment was found reasonable in predicting poor disease outcome, mainly recurrence.

Key words: squamous cell laryngeal and laryngopharyngeal carcinomas, therapeutic pathomorphosis.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Евгений Вячеславович Глухов¹, Гагжи Ахмадулаевич Рохоев²,
Валерия Васильевна Мочальникова³, Иван Сократович Стилиди⁴

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

¹ Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Врач-патологоанатом, отделение патологической анатомии и опухолей человека
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующий, хирургическое отделение
абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24).

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, хирургическое отделение абдоминальной онкологии,
Глухов Евгений Вячеславович; e-mail: drgluhov@mail.ru

Представлено сообщение об одном из редких случаев метастатического поражения селезенки при раке желудка. В сентябре 1994 г. в отделении абдоминальной онкологии РОНЦ больной 78 лет по поводу рака проксимального отдела желудка выполнена операция в объеме гастрэктомии, спленэктомии, лимфодиссекции D2. При гистологическом исследовании операционного материала диагностирована умереннодифференцированная аденокарцинома желудка, представленная преимущественно папиллярными структурами с глубиной инвазии до мышечного слоя; в паренхиме селезенки определялись множественные мелкоочаговые метастазы аденокарциномы указанного выше строения. Метастатическое поражение лимфатических узлов не выявлено. Стадия опухолевого процесса по TNM классификации UICC (1997) — T2N0M1. Больная скончалась через 9 мес после операции от прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: гастрэктомия, спленэктомия, метастатическое поражение селезенки.

Метастазы в паренхиме селезенки при раке желудка (РЖ) встречаются очень редко. По данным вскрытий, метастазирование в паренхиму селезенки наблюдалось в 0,6—7,1% случаев и, как правило, сопровождалось наличием метастазов в других органах. На РЖ приходится почти 4,1% от всех случаев метастазирования в селезенку [1—4]. Имеются лишь немногочисленные сообщения о прижизненной диагностике метастазов РЖ в селезенке, при этом у всех больных был распространенный опухолевый процесс с неблагоприятным прогнозом, даже в случае выполнения радикальной операции [2; 5—7]. Мы представляем случай множественных мелкоочаговых метастазов РЖ в селезенке у больной, которая была радикально оперирована в сентябре 1994 г.

Пациентка, 78 лет, считает себя больной с февраля 1994 г., когда впервые отметила появление болей в эпигастрии. В мае 1994 г. обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства, диагностирован РЖ. При обращении в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН госпитализирована в хирургическое отделение абдоминальной онкологии, где проведено комплексное обследование. По его итогам установлено, что на задней стенке проксимального отдела желудка имеется блюдцеобразная опухоль. При УЗИ органов брюшной полости данных, подтверждающих распространенный опухолевый процесс, не выявлено, однако обратило на себя внимание наличие в паренхиме селезенки мелких фиброзных очагов. При пересмотре гистологических препаратов от 26.07.94 констатирована низкодифференцированная аденокарцинома с наличием перстневидных клеток. Операция в объеме гастрэктомии, спленэктомии, лимфодиссекции D2 выполнена 30.08.94. Гистологическое исследование

операционного материала от 30.08.94: в проксимальном отделе желудка на задней стенке определяется бляшкообразной формы опухоль (Вогтманн II) диаметром 9 см, на разрезе с выраженными очагами распада. Селезенка, размерами 14 × 9 × 7 см, на разрезе выявлены рассеянные по всей поверхности очаги распада диаметром до 1,5 см, vyplненные серовато-желтого цвета рыхлыми массами. При микроскопическом исследовании опухоль в желудке имеет строение умеренно дифференцированной аденокарциномы, представленной преимущественно папиллярными структурами, прорастающая стенку желудка до мышечного слоя (рис. 1). По краям резекции и в удаленных лимфатических узлах опухолевый рост не выявлен. В селезенке определяются множественные мелкоочаговые метастазы аденокарциномы вышеуказанного строения (рис. 2). Таким образом, у больной по классификации TNM UICC (1997) стадия T2N0M1, ст. IV.

Послеоперационный период протекал без особенностей, больная выписана на 12-е сутки. В дальнейшем наблюдалась по месту жительства и скончалась 13.06.95 от прогрессирования заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя селезенка является гиперваскулярным органом, метастазы в ней встречаются очень редко. Около $\frac{2}{3}$ всех случаев метастазирования в селезенку приходится на злокачественные заболевания кроветворной системы, такие, как лимфома и лейкоз [8]. Метастазирование РЖ в селезенку является казуистическим, несмотря на анатомическую близость этих органов. Более того, сообщается, что метастатическое поражение селезенки при РЖ на аутопсии встречается при довольно распространенном опухолевом процессе, когда имеется метастатическое поражение других органов [1]. Причина столь редкого метастазирования в селезенку остается неясной, несмотря на наличие нескольких гипотез. Так, согласно анатомической гипотезе недостаточное развитие лимфатического аппарата селезенки, особенно афферентных

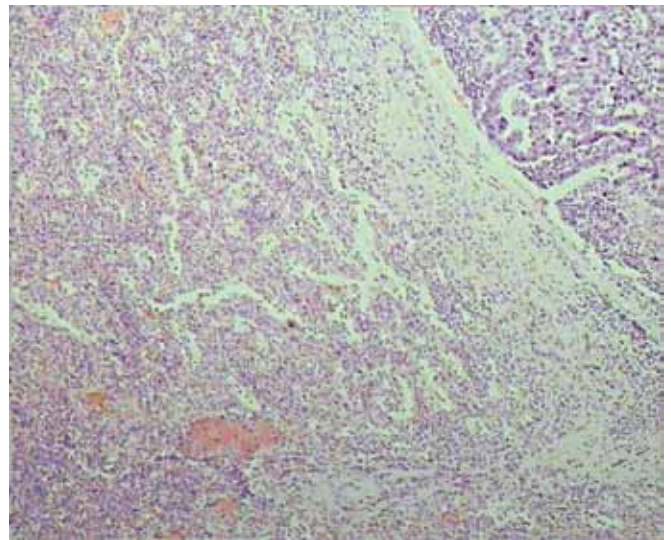


Рисунок 2. Метастатическое поражение селезенки (окраска гематоксилином и эозином, ×100).

лимфатических сосудов [8], и отхождение селезеночной артерии от чревного ствола под острым углом препятствует прохождению скоплений опухолевых клеток [9]. Кроме того, селезенка в силу своих иммунологических особенностей ингибирует индукцию и рост опухолевых клеток [10—12]. К. Mainprize и соавт. [13] выделили 3 пути метастазирования в селезенку: через селезеночную артерию, ретроградно по селезеночной вене и по лимфатическим сосудам.

В литературе имеется немного публикаций о метастазах РЖ в селезенку [5—7]. В большинстве случаев поражение селезенки наблюдалось при запущенной форме опухолевого процесса и часто сочеталось с метастатическим поражением лимфатического аппарата и диссеминацией по брюшине, что обуславливало очень неблагоприятный прогноз у таких больных.

В нашем случае при гистологическом исследовании операционного материала выявлены множественные мелкоочаговые метастазы в паренхиме селезенки умереннодифференцированной аденокарциномы папиллярного строения, идентичной по строению опухоли в желудке. В лимфатических узлах, в том числе 10-й группы (по классификации JGCA, 1998), метастазы не выявлены, что предполагает гематогенный путь метастазирования РЖ в паренхиму селезенки.

Таким образом, наличие метастаза РЖ в селезенке является неблагоприятным фактором прогноза у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berge T. Splenic metastases. Frequencies and patterns // Acta. Pathol. Microbiol. Scand. — 1974. — Vol. 82, N 4. — P. 499—506.
2. Lam K. Y., Tang V. Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2000. — Vol. 124, N 4. — P. 526—530.
3. Splenic metastases in a large unselected autopsy series / Schon C. A., Gorg C., Ramaswamy A., Barth P. J. // Pathol. Res. Pract. — 2006. — Vol. 202, N 5. — P. 351—356.
4. Solitary splenic metastasis of ovarian carcinoma: report of two

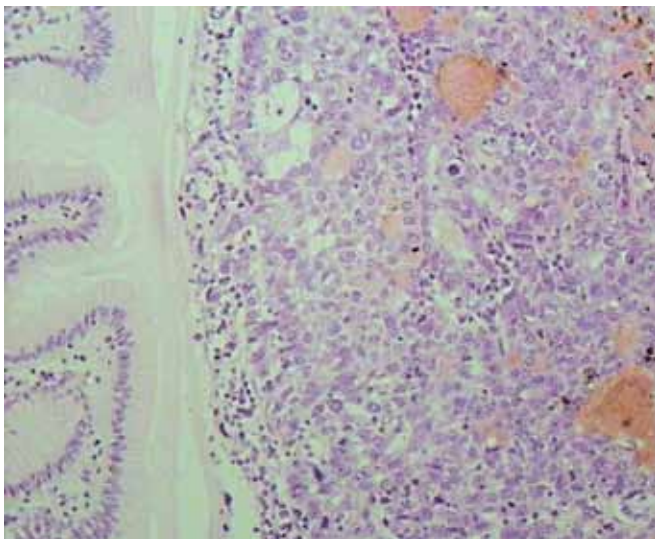


Рисунок 1. Первичная опухоль желудка (окраска гематоксилином и эозином, ×200).

cases / Alloni R., Garberini A., Caputo D., Coppola R. // Surg. Today. — 2008. — Vol. 38, N 12. — P. 1144—1147.

5. Williams L., Kumar A., Aggarwal S. Calcified splenic metastasis from gastric carcinoma // Abdom. Imaging. — 1995. — Vol. 20, N 4. — P. 312—314.

6. Isolated splenic metastasis from gastric carcinoma: value of CEA and CA 19—9 in early diagnosis: report of two cases / Opocher E., Santambrogio R., Bianchi P., Cioffi U., De Simone M., Vellini S., Montorsi M. // Am. J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 23, N 6. — P. 579—580.

7. Solitary splenic metastasis from gastric cancer: report of a case / Yamanouchi K., Ikematsu Y., Waki S., Kida H., Nishiwaki Y., Gotoh K., Ozawa T., Uchimura M. // Surg. Today. — 2002. — Vol. 32, N 12. — P. 1081—1084.

8. Metastasis of gastric cancer to the spleen — a case report / Takebayashi M., Yurugi E., Okamoto T., Nishidoi H., Tamura H., Kaihara N. // Jpn. J. Cancer. Clin. — 1983. — Vol. 29. — P. 1703—1705.

9. A resected case of gastric cancer with splenic metastasis (in

Japanese) / Ishida H., Tatsuta M., Kawasaki T., Masutani S., Miya A., Baba M. // Gastroenterol. Surg. — 1998. — Vol. 21. — P. 361—365.

10. Miller J. N., Milton G. W. An experimental comparison between tumour growth in the spleen and liver // J. Pathol. Bacteriol. — 1965. — Vol. 90, N 2. — P. 515—521.

11. Antimetastatic effects and tumor proteinase inhibition by spleen intracellular inhibitors of neutral proteinases / Giraldo T., Sava G., Koptar M., Brzin J., Suhar A., Turk V. // Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. — 1981. — Vol. 17, N 12. — P. 1301—1306.

12. Gabison A., Small M., Trainin N. Kinetic of the response of spleen cells from tumor-bearing animals in an in vivo tumor neutralization assay // Int. J. Cancer. — 1976. — Vol. 18. — P. 813—819.

13. Mainprize K. S., Berry A. R. Solitary splenic metastasis from colorectal carcinoma // Br. J. Surg. — 1997. — Vol. 84. — P. 70.

Поступила 19.10.2012

*Evgeniy Vyacheslavovich Glukhov¹, Gadgy Akhmadulayevich Rokhoyev²,
Valeria Vasilievna Mochalnikova³, Ivan Socratovich Stilidi⁴*

SPLENIC METASTASIS FROM GASTRIC CANCER. A CASE REPORT

¹ Postgraduate Student, Abdominal Oncology Surgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² Postgraduate Student, Abdominal Oncology Surgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, Pathologist, Human Pathological Anatomy and Tumor Department, Abdominal Oncology Surgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAMS, Head, Abdominal Oncology Surgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Glukhov Evgeniy Vyacheslavovich, Abdominal Oncology Surgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: drgluhov@mail.ru

This is a description of a rare case of splenic metastasis from gastric cancer. A 78-year female patient with cancer of the stomach proximal sector underwent surgical treatment consisting of gastrectomy, splenectomy and D2 lymph node dissection in September, 1994. By histology the patient's gastric tumor was moderately differentiated adenocarcinoma consisting mainly of papillary structures with invasion up to the muscular layer; splenic parenchyma presented with multiple small metastases from the adenocarcinoma. There was no lymph node involvement. Disease stage was defined by UICC (1997) TNM classification as T2N0M1. The patient died from disease progression at 9 months following surgery.

Key words: gastrectomy, splenectomy, splenic metastasis.

ДИСКУССИЯ

Валентина Михайловна Нечушкина¹, Константин Юрьевич Морхов²,
Виктор Васильевич Кузнецов³

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Д. м. н., профессор, заведующий, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, гинекологическое отделение,
Нечушкина Валентина Михайловна; e-mail: drnecushkina@mail.ru

Несмотря на ряд рандомизированных исследований, тактика адьювантного лечения рака тела матки остается предметом дискуссий. В статье представлены данные современной литературы и результаты собственных исследований по этому вопросу.

Ключевые слова: рак тела матки, адьювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия, химиолучевое лечение, гормонотерапия.

Рак тела матки (РТМ) занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями в мире [1]. Стандартизованная по возрасту заболеваемость РТМ в мире составляет 8,2 на 100 000 женщин в год. По заболеваемости РТМ Россия занимает 14-е место в мире (15,1 на 100 000 женщин в год) [1]. С 2005 по 2010 г. прирост заболеваемости этим злокачественным новообразованием в России составил 12,9% [2].

Лечение РТМ претерпело значительные изменения. В течение длительного времени тяжесть этой патологии существенно недооценивалась. В 1956 г. J. H. Pelt писал, что в 30-е гг. его учили, что «РТМ — это доброкачественно протекающая опухоль, характеризующаяся очень благоприятным прогнозом и требующая лишь хирургического лечения в не слишком радикальном объеме» [3]. Чуть позже R. C. Woronow в своей работе со знаковым названием «Endometrial cancer: not a benign disease» («Рак тела матки — не доброкачественное заболевание») описал четыре распространенных «мифа» о РТМ: (1) РТМ — относительно доброкачественное заболевание; (2) оптимальный метод его лечения известен; (3) прогностические факторы определены; (4) состояние лимфатических узлов имеет незначительное прогностическое значение [4].

Хирургический метод остается основой лечения РТМ, однако большинству больных после хирургического вмешательства проводят адьювантную терапию. Так, по данным 26-го ежегодного отчета о результатах лечения опухолей женских половых органов Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), адьювантная химио-, гормоно- или лучевая терапия проведена 4914 из 8070 больных (60,9%), причем адьювантная терапия продолжает широко применяться при РТМ ранних стадий, несмотря на то что в нескольких последних отчетах продемонстрировано отсутствие ее влияния на общую выживаемость больных [5].

Каковы же современные показания к назначению адьювантной терапии при РТМ и насколько они подкреплены результатами рандомизированных исследований?

АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Для большинства больных РТМ, относящихся к группе риска прогрессирования заболевания, стандартом адьювантного лечения была и остается лучевая терапия (ЛТ). Адьювантной ЛТ при РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований.

Первым из них в 1980 г. было опубликовано исследование Aalders J. et al. [6]. В него были включены 540 больных РТМ IB—IC стадий, которым была выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМП) и про-

ведена послеоперационная внутриполостная лучевая терапия (ВАТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр. Лимфаденэктомию больным не выполняли. После рандомизации одной группе больных ($n = 263$) проводили дистанционное облучение малого таза (ДОМТ) до СОД 40 Гр, вторую группу больных ($n = 277$) наблюдали. Период наблюдения составил от 3 до 10 лет. Пятилетняя общая выживаемость статистически значимо не различалась, составив в группе ДОМТ 81%, в группе наблюдения — 85% ($p = 0,31$). В группе наблюдения статистически значимо чаще наблюдались рецидивы и регионарные метастазы (6,9 по сравнению с 1,9%, $p = 0,01$) и реже — осложнения лечения (6,0 по сравнению с 25%, $p = 0,0001$). Статистически значимое повышение выживаемости авторы отметили только при низкодифференцированных опухолях с глубокой инвазией миометрия [6].

В начале 2000-х гг. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований по сравнению послеоперационного ДОМТ и наблюдения у больных РТМ ранних стадий, которым не проводили ВАТ. В одном из них (исследование PORTEC) лимфаденэктомию не выполняли [7], в другом (исследование GOG 99) больным выполняли селективную тазовую и поясничную лимфаденэктомию [8].

В исследование PORTEC (PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma — послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки) были включены 714 больных умеренно- и низкодифференцированным РТМ IB стадии, высоко- и умереннодифференцированным РТМ IC стадии [7]. Больных низкодифференцированным РТМ IC стадии в это исследование не включали. После рандомизации 354 больным проводили ДОМТ до СОД 46 Гр, 360 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 52 мес. Аджьювантная ЛТ статистически значимо снижала риск рецидивов и регионарных метастазов (4% по сравнению с 14%, $p = 0,001$), но не влияла на 5-летнюю общую выживаемость больных (81% по сравнению с 85%, $p = 0,31$) и статистически значимо повышала частоту осложнений лечения (25% по сравнению с 6%, $p = 0,001$). Выживаемость после рецидива РТМ была статистически значимо выше в группе наблюдения. К факторам риска прогрессирования РТМ отнесены глубокая инвазия миометрия, низкая степень дифференцировки и возраст старше 60 лет. При наличии 2 из 3 факторов риска больных относили к группе промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания. Отмеченная при изучении 5-летних результатов лечения тенденция к снижению общей выживаемости в группе больных, которым проводили ДОМТ (81% по сравнению с 85%, $p = 0,31$) [7], усугубилась при анализе 10-летних результатов лечения (66 по сравнению с 73%, $p = 0,09$) [9].

В исследование GOG 99 включены 392 больные РТМ IB—II стадий, которым были выполнены ЭМП и селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия [8]. Ста девятая больным после рандомизации проводили ДОМТ до СОД 50,4 Гр, 202 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 69 мес. Как и в исследовании PORTEC, в группе лучевой терапии отмечено статистически значимое снижение частоты рецидивов при сроке наблюдения 24 мес (3% по сравнению с 12%,

$p = 0,007$), еще более заметное в группе промежуточного и высокого риска прогрессирования (6 и 26%, статистическая значимость не представлена). Четырехлетняя выживаемость в отсутствие прогрессирования была выше в группе больных, которым проводили ДОМТ (92% по сравнению с 86%), однако отмеченные различия не достигли статистической значимости. К группе промежуточного и высокого риска прогрессирования были отнесены больные умеренно- и низкодифференцированным РТМ с инвазией наружной трети миометрия и опухолевыми эмболами в лимфатических щелях, больные 50 лет и старше при наличии двух из перечисленных факторов риска, а также больные 70 лет и старше при наличии одного из перечисленных факторов.

И наконец, в 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования MRC ASTEC, проведенного группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer — изучение результатов лечения рака тела матки) [10]. Участники этого исследования подвергались рандомизации дважды: в первой части исследования авторы изучали влияние тазовой лимфаденэктомии, а во второй — влияние адьювантной ЛТ на выживаемость больных РТМ. Во вторую часть исследования были включены 905 больных низкодифференцированным РТМ IA—IV стадий, РТМ IC—IIA стадий независимо от степени дифференцировки, а также папиллярным серозным и светлоклеточным РТМ I—IIA стадий, которым была выполнена ЭМП. Выполнение тазовой лимфаденэктомии было необязательным, проведение ВАТ оставляли на усмотрение лечащего врача. Из 452 больных, рандомизированных в группу ДОМТ (до СОД 40—46 Гр), ЛТ была проведена 92% больных, из 453 больных, рандомизированных в группу наблюдения, 2% больных было проведено ДОМТ (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным лечением). Медиана периода наблюдения составила 58 мес. Авторы не отметили статистически значимых различий 5-летней общей (84% по сравнению с 84%) и безрецидивной (85,3% по сравнению с 84,7%) выживаемости, а также 5-летней выживаемости, определяемой РТМ (89% по сравнению с 90%), между группами больных, которым проводили ДОМТ и которых наблюдали соответственно. Выживаемость не различалась даже в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования. Авторы исследования пришли к заключению, что тазовая лимфаденэктомия не влияет на результаты адьювантного ДОМТ. Однако в группе ДОМТ существенно чаще наблюдались ранние (57% по сравнению с 27%) и поздние (61% по сравнению с 45%) осложнения лечения [10].

При обсуждении роли адьювантной ЛТ при РТМ нельзя не упомянуть два ретроспективных анализа данных, включенных в базу данных SEER (SEER — Surveillance, Epidemiology, and End Results) Национального института рака. В первый из них были включены данные о 21 249 больных РТМ I стадии (1988—2001 гг.), которым на первом этапе была выполнена ЭМП; 42,9% больных, кроме того, была выполнена лимфаденэктомия [11]. Четырем тысячам восьмидесяти (19,2%) больным провели ЛТ: 2551 (62,5%) — ДОМТ, 732 (17,9%) — ВАТ, 1078 (26,4%) — сочетанную ЛТ. Семнадцать тысяч сто шестьдесят девять больных (80,8%) после хирургического лечения наблюда-

ли. Отмечено, что адъювантная ЛТ статистически значительно повышает 5-летнюю общую выживаемость больных высоко-, низко- и недифференцированным РТМ IC стадии ($p < 0,001$) даже после лимфаденэктомии [11].

В аналогичный анализ 2012 г. были включены 56 360 больных РТМ I стадии [12]. На первом этапе больным выполняли ЭМП, 41,6% больных была выполнена лимфаденэктомия. При определении группы высокого риска использовали критерии группы PORTEC: в эту группу относили больных низкодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.). Промежуточный риск определяли по критериям GOG 99: умеренно- или низкодифференцированный РТМ либо РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.) у больных 70 лет и старше; (2) умереннодифференцированный РТМ IB стадии (FIGO, 2009 г.) у больных 50 лет и старше. К группе низкого риска относили всех остальных больных. В результате группу низкого риска составили 70,4%, группу промежуточного риска — 26,2%, группу высокого риска — 3,4% больных РТМ. Частота проведения ЛТ была сходна с таковой в анализе, проведенном Lee C. M. et al. [11], и составила 17,6%. Было отмечено, что при промежуточном риске прогрессирования 5-летнюю общую выживаемость улучшают как ДОМТ, так и ВАТ, а при высоком риске в отсутствие лимфаденэктомии — только ДОМТ [12].

В 2007 г. опубликован метаанализ, в который были включены 7 рандомизированных исследований [13]. Согласно полученным результатам, ДОМТ повышает риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии) [отношение рисков (ОР) смерти 0,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,52—0,96]. ДОМТ не влияет на общую выживаемость больных при промежуточном риске прогрессирования (высоко- и умереннодифференцированный РТМ IC стадии, низкодифференцированный РТМ IB стадии) (ОР 0,97; 95% ДИ 0,69—1,35). ДОМТ статистически значительно (на 10%) повышает 5-летнюю общую выживаемость больных при высоком риске прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IC стадии) (ОР 1,76; 95% ДИ 1,07—2,89). Кроме того, ДОМТ меняет характер прогрессирования РТМ, статистически значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР 1,58; 95% ДИ 1,07—2,35) [13].

Повышение риска смерти при длительном наблюдении за больными РТМ, которым проведено ДОМТ, демонстрируют и другие авторы. В 2012 г. были повторно проанализированы результаты лечения больных, включенных в исследование Aalders J. et al. [6; 14]. Медиана периода наблюдения составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами сочетанной ЛТ и ВАТ выявлено не было (ОР 1,12; 95% ДИ 0,95—1,33 для общей выживаемости; ОР 0,88; 95% ДИ 0,55—1,40 для безрецидивной выживаемости). ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидива и регионарных метастазов ($p < 0,001$). Однако в возрасте 60 лет ДОМТ статистически значимо повышало риск смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,06—1,76), в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метакронных опухолей (ОР 1,9; 95% ДИ 1,23—3,03). В заключение авторы указали, что не следует

рекомендовать ДОМТ больным РТМ I стадии, особенно в возрасте моложе 60 лет [14].

В последние десятилетия на показания к проведению адъювантной ЛТ сильно повлияла лимфаденэктомия, поскольку большинство прогностически неблагоприятных факторов, которые при РТМ ранних стадий можно назвать «внутриматочными», реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [15]. Согласно классическим работам, к таким факторам относятся гистологический тип, степень дифференровки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки [16—18]. Если лимфаденэктомия исключила поражение регионарных лимфатических узлов, то прогрессирование при РТМ I стадии в виде регионарных метастазов наблюдается редко, а проявляется в большинстве случаев рецидивами в культе влагалища и отдаленными метастазами [8; 19; 20]. По данным исследований GOG 99 и PORTEC, ДОМТ обеспечивало местно-регионарный контроль болезни в первую очередь за счет снижения частоты рецидивов в культе влагалища (в группах наблюдения на их долю приходилось 75% случаев местно-регионарного прогрессирования РТМ) [7; 8].

Все это стимулировало исследования адъювантной ВАТ при РТМ ранних стадий. Крайне важным стало рандомизированное исследование PORTEC-2, результаты которого были опубликованы в 2010 г. [21]. В это исследование были включены 427 больных РТМ, которым была выполнена ЭМП и, как и в исследовании PORTEC, не выполнялась лимфаденэктомия. Критериями включения были возраст старше 60 лет и высоко- или умереннодифференцированный РТМ IC стадии, возраст старше 60 лет и низкодифференцированный РТМ IB стадии, а также РТМ IIA стадии, за исключением низкодифференцированных опухолей с глубокой инвазией миометрия. Как и в первом исследовании PORTEC, в исследование PORTEC-2 не включали больных низкодифференцированным РТМ IC стадии. Медиана периода наблюдения за больными составила 45 мес. Адъювантные ВАТ и ДОМТ оказались одинаково эффективны в снижении риска рецидивов РТМ при более низкой частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении ВАТ. Частота рецидивов в культе влагалища в группе ДОМТ составила 1,6%, в группе ВАТ — 1,8% ($p = 0,74$); частота регионарных метастазов — 0,5 и 3,8% ($p = 0,02$); частота рецидивов и регионарных метастазов — 2,1 и 5,1% ($p = 0,17$); 5-летняя выживаемость в отсутствие проявлений РТМ — 78,1 и 82,7% ($p = 0,74$); 5-летняя общая выживаемость — 79,6 и 84,8% ($p = 0,57$) соответственно. Таким образом, по мнению авторов, ВАТ следует считать методом выбора при проведении адъювантной терапии по поводу РТМ промежуточного и высокого риска прогрессирования.

В табл. 1 представлены результаты адъювантной ЛТ при РТМ I—II стадий (FIGO, 1988 г.), полученные в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. Больным проводили только послеоперационную ЛТ (ДОМТ или сочетанную ЛТ). Показано, что у больных РТМ IA стадии, которым проведена ЛТ, общая выживаемость была статистически значимо ниже, чем у больных, которым ЛТ после операции не проводили: 10-летняя общая выживаемость составила $45,5 \pm 15,0$ и $87,4 \pm 2,5\%$ соответственно. Статистически значимое повышение общей выживаемо-

Таблица 1

Общая выживаемость больных РТМ I—II стадий (FIGO, 1988 г.) в зависимости от проведения адъювантной ЛТ (данные ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, 1990—2000 гг.)

Адъю- вантная ЛТ	Число больных	Общая выживаемость, %		p
		5-летняя	10-летняя	
IA стадия				
Да	13	81,8 ± 11,6	45,5 ± 15,0	0,001
Нет	188	93,9 ± 1,8	87,4 ± 2,5	
IB стадия				
Да	162	87,0 ± 2,7	77,7 ± 3,4	0,618
Нет	299	83,4 ± 2,2	74,8 ± 2,6	
IC стадия				
Да	132	84,2 ± 3,3	70,0 ± 4,2	0,035
Нет	32	65,2 ± 8,5	54,3 ± 9,1	
IIA стадия				
Да	30	79,3 ± 7,5	52,9 ± 9,7	0,662
Нет	8	66,7 ± 19,2	50,0 ± 20,4	
IIB стадия				
Да	52	73,8 ± 6,3	62,4 ± 7,1	0,065
Нет	11	45,5 ± 15,0	34,1 ± 15,0	

сти при проведении адъювантной ЛТ отмечено лишь при РТМ IC стадии. Стойкая тенденция к повышению общей выживаемости при проведении ЛТ отмечена также при РТМ IIB стадии, однако она не достигла статистической значимости. При IB и IIA стадиях различия общей выживаемости были статистически незначимы. Полученные результаты в целом согласуются с данными рандомизированных исследований и метаанализов [13; 14].

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Для РТМ характерно не только местно-регионарное прогрессирование, но и гематогенная диссеминация, что объясняет попытки применения адъювантной химиотерапии (ХТ). В настоящее время мы располагаем результатами 2 рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу [22; 23]. Следует отметить, что в оба исследования помимо больных РТМ I—II стадий включали больных РТМ III стадии.

В итальянское исследование были включены 345 больных эндометриодным РТМ, относящихся к группе высокого риска прогрессирования (низкодифференцированные опухоли IC стадии, низкодифференцированные опухоли II стадии с глубокой инвазией миометрия, а также опухоли III стадии) [22]. На первом этапе больным выполняли ЭМП, которую при необходимости дополняли вмешательствами на регионарных лимфатических узлах. Затем одной группе больных проводили ДОМТ до СОД 45—50 Гр, а второй — назначали комбинацию цисплатина, 50 мг/м², доксорубицина, 45 мг/м², и циклофосфида, 600 мг/м², каждые 28 дней (всего 5 циклов). Медиана периода наблюдения составила 95,5 мес. ОР смерти составило 0,95 (95% ДИ 0,66—1,36, p = 0,77), прогрессирования или смерти — 0,88 (95% ДИ 0,63—1,23, p = 0,45). Трех-, 5- и 7-летняя общая выживаемость в группе адъювантной ЛТ составила 78, 69 и 62%, в группе адъювантной ХТ — 76, 66 и 62% соответственно; 3-, 5- и 7-летняя выживаемость в отсутствие прогрессирования РТМ — 69, 63 и 56; 68, 63 и 60% соответственно. ЛТ снижала риск рецидивов, ХТ — риск отдаленных метастазов, однако данные различия не достигли статистической значимости. Авторы не выявили преимуществ адъювантной ХТ с включением цисплатина и доксорубицина перед адъювантной ЛТ [22].

В японское исследование были включены 395 больных эндометриодным РТМ I—III стадий с глубокой инвазией миометрия [23]. Ста девяноста трем больным проводили ДОМТ до СОД по крайней мере 40 Гр, 192 больным — адъювантную ХТ комбинацией циклофосфида, 333 мг/м², доксорубицина, 40 мг/м², и цисплатина, 50 мг/м², каждые 28 дней (не менее 3 циклов). Пятилетняя выживаемость в отсутствие прогрессирования в группе ДОМТ составила 83,5%, в группе ХТ — 81,8%, 5-летняя общая выживаемость — 85,3 и 86,7% соответственно (различия статистически не значимы). Эти показатели не различались также при анализе группы низкого риска прогрессирования, к которой авторы отнесли больных высоко- и умереннодифференцированным РТМ IC стадии моложе 70 лет. Однако в группе высокого риска прогрессирования, в которую вошли 120 больных РТМ IC стадии старше 70 лет, низкодифференцированным РТМ IC стадии, а также больные РТМ II и IIIA (опухолевые клетки в смывах) стадий, ХТ статистически значимо улучшала выживаемость в отсутствие прогрессирования (83,8 по сравнению с 66,2%, p = 0,024, ОР 0,44) и общую выживаемость (89,7 по сравнению с 73,6%, p = 0,006, ОР 0,24) больных. Авторы пришли к заключению, что адъювантная ХТ может служить альтернативой адъювантной ЛТ у части больных РТМ ранних стадий [23].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование GOG 249 по сравнению ВЛТ в комбинации с ХТ паклитакселом и карбоплатином и ДОМТ.

АДЬЮВАНТНОЕ ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Первое рандомизированное исследование, посвященное изучению данного вопроса, было опубликовано более 20 лет назад, в 1990 г. [24]. В исследование GOG 34 была включена 181 больная РТМ с высоким риском прогрессирования — РТМ IC—II стадии, IIIA стадии (поражение придатков матки), а также IIIC стадии. На первом

этапе больным выполняли ЭМП, тазовую и поясничную лимфаденэктомию, затем проводили ДОМТ до СОД 50 Гр, при поражении поясничных лимфатических узлов — их облучение до СОД 45 Гр. После рандомизации одну группу больных наблюдали, во второй назначали доксорубин в начальной дозе 60 мг/м² до максимальной суммарной дозы 500 мг/м². Авторы не выявили статистически значимых различий 5-летней общей выживаемости и выживаемости в отсутствие прогрессирования, а также частоты рецидивов [24].

В 2006 г. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group — Исследовательская группа по лучевой терапии) опубликовала результаты II фазы клинических испытаний комбинации адъювантной ЛТ и ХТ (использовалась комбинация цисплатина и паклитаксела; RTOG 9708) [25]. В исследование были включены 46 больных умеренно- и низкодифференцированным РТМ IC стадии, а также РТМ II—III стадии (при условии, что опухолевый процесс был ограничен малым тазом), которым на первом этапе была выполнена ЭМП. На втором этапе проводили ДОМТ до СОД 45 Гр и ВЛТ. Одновременно в 1-й и 28-й дни ЛТ вводили цисплатин, 50 мг/м². После завершения ЛТ назначали 4 цикла ХТ комбинацией паклитаксела, 175 мг/м², и цисплатина, 50 мг/м², каждые 4 нед. Авторы получили многообещающие результаты. При медиане периода наблюдения 52 мес частота местного, регионального и отдаленного прогрессирования составила 2, 2 и 19% соответственно. Четырехлетняя общая выживаемость и выживаемость в отсутствие проявлений РТМ составила 85 и 81%, при III стадии — 77 и 72% соответственно. У больных РТМ IC, IIA и IIB стадий не было выявлено ни одного случая прогрессирования [25].

В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования по сравнению адъювантной ЛТ и последовательного химиолучевого лечения при РТМ I—IIIA стадий [26]. В исследование были включены 28 больных низкодифференцированным РТМ IA—IB стадий и 128 больных РТМ IC—IIIA стадий. В послеоперационном периоде 72 больным было проведено ДОМТ до СОД 56 Гр, 84 — ЛТ в сочетании с 3 циклами ХТ комбинацией цисплатина, 50 мг/м², эпирубина, 60 мг/м², и циклофосфида, 500 мг/м². Адъювантная ХТ не влияла на общую выживаемость больных и риск рецидива РТМ [26].

В 2010 г. Hogberg T. et al. проанализировали результаты двух рандомизированных исследований химиолучевого лечения при РТМ: NSGO-EC-9501 / EORTC-55991 и MaNGO ILIAD-III [27]. В исследование NSGO-EC-9501 / EORTC-55991 были включены 372 больные РТМ I—II, IIIA (опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) и IIIC (метастазы в тазовых лимфатических узлах) стадий. Лимфаденэктомия не являлась обязательной. После операции всем больным проводили сочетанную ЛТ, затем одну группу больных наблюдали, в другой назначали 4 цикла ХТ следующими комбинациями: (1) цисплатин, 50 мг/м², и доксорубин, 50 мг/м², или эпирубин, 75 мг/м²; (2) паклитаксел, 175 мг/м², эпирубин, 60 мг/м², и карбоплатин, AUC = 5; (3) паклитаксел, 175 мг/м², и карбоплатин, AUC 5—6. В исследование MaNGO ILIAD-III были включены 156 больных РТМ IIB—IIIA стадий. После операции больным проводили ДОМТ или сочетанную ЛТ, затем одну группу больных наблюдали, в другой

назначали ХТ комбинацией цисплатина и доксорубина. После объединения данных обоих исследований 5-летняя выживаемость в отсутствие прогрессирования в группе ЛТ составила 72%, в группе химиолучевого лечения — 80% (p = 0,01), 5-летняя общая выживаемость — 79 и 84% соответственно (p = 0,07). Таким образом, различия выживаемости в отсутствие прогрессирования оказались статистически значимыми, а различия общей выживаемости — нет, хотя и приближались к таковым [27].

В связи с отсутствием рандомизированных исследований, продемонстрировавших статистически значимое повышение общей выживаемости больных РТМ ранних стадий при проведении адъювантного химиолучевого лечения, в настоящее время рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная онкологическая сеть) по его применению относятся к категории 2b [28]. Это означает, что уровень доказательств по данной рекомендации невысокий, консенсус достигнут, но мнения экспертов не едины. Ожидаются результаты проводимого сейчас исследования PORTEC-3 — рандомизированного исследования III фазы по сравнению химиолучевого лечения и лучевой терапии при РТМ.

АДЬЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В начале 1980-х гг. в неконтролируемых исследованиях было показано, что адъювантное назначение гестагенов после хирургического лечения или лучевой терапии снижает риск рецидива при РТМ ранних стадий [29]. Однако ни в одном из последующих рандомизированных исследований подтвердить это не удалось [30—33]. В связи с этим адъювантную гормонотерапию при РТМ сейчас не применяют. Это подтверждают данные 26-го ежегодного отчета FIGO, согласно которым адъювантная гормонотерапия после хирургического или лучевого лечения проведена только 62 из 8070 больных (0,8%) [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

Как же имеющиеся результаты рандомизированных исследований применяются на практике? Оказывается, что, как и многое в лечении РТМ, показания к назначению адъювантного лечения нередко определяются традициями. В табл. 2 представлены показания к адъювантному лечению больных РТМ ранних стадий при условии полноценного определения морфологической / хирургической стадии, применяемые в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга (MSKCC) и предложенные NCCN [28; 34]. В MSKCC активно применяют ВЛТ. NCCN широко рекомендует ДОМТ, в том числе как вариант лечения начиная с умереннодифференцированных опухолей IA стадии, несмотря на результаты всех рандомизированных исследований, даже тех, в которых определение морфологической / хирургической стадии не требовалось. Обращают на себя внимание и широкие возможности применения сочетанной ЛТ.

Между тем в 1998 г. было опубликовано исследование Greven K. M. et al. [35]. В это проспективное нерандомизированное исследование были включены 270 больных РТМ I—II стадий, которым была выполнена ЭМП. Затем 173 больным было проведено ДОМТ, 97 — сочетанная ЛТ. Медиана периода наблюдения составила 64 мес. Авторы не выявили различий в частоте рецидивов и ре-

Таблица 2

Показания к адъювантному лечению больных РТМ ранних стадий при условии полноценного определения морфологической / хирургической стадии, применяемые в MSKCC и предложенные NCCN

Стадия (FIGO, 2009 г.)	Степень дифференцировки					
	Высокая		Умеренная		Низкая	
	MSKCC	NCCN	MSKCC	NCCN	MSKCC	NCCN
IA, без инвазии миометрия	Наблюдение	—	Наблюдение	—	Наблюдение ФР: ВЛТ	—
IA, с инвазией миометрия	Наблюдение ФР: ВЛТ	Наблюдение ФР: ВЛТ или наблюдение	Наблюдение ФР: ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ (категория 2b для ДОМТ ^a) или наблюдение	ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение
IB	ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение	ВЛТ	ВЛТ или наблюдение ФР: ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение	ВЛТ или IMRT	ВЛТ ± ДОМТ или наблюдение ФР: ДОМТ ± ВЛТ ± ХТ (категория 2b для ХТ) или наблюдение (категория 2b)
I, поражение цервикальных желез	ВЛТ	—	ВЛТ	—	ВЛТ	—
II, инвазия стромы шейки матки < 50%	ВЛТ	ВЛТ ± ДОМТ	ВЛТ	ДОМТ ± ВЛТ	ВЛТ	ДОМТ + ВЛТ ± ХТ (категория 2b для ХТ)
II, инвазия стромы шейки матки > 50%	IMRT		IMRT		IMRT	

ФР — факторы риска: в MSKCC возраст старше 60 лет и опухолевые эмболы в лимфатических щелях; в NCCN возраст, опухолевые эмболы в лимфатических щелях, размер опухоли, поражение перешейка матки, цервикальных желез. IMRT — ЛТ с модуляцией интенсивности дозы (intensity modulated radiation therapy).

^a Уровень доказательств по данной рекомендации невысокий, консенсус достигнут, но мнения экспертов не едины.

гионарных метастазов и выживаемости в отсутствие проявлений РТМ. Они пришли к заключению, что добавление ВЛТ не повышает эффективность ДОМТ при РТМ I—II стадий [35].

Рекомендации NCCN по лечению больных РТМ ранних стадий, у которых была выполнена только ЭМП, представлены в табл. 3 [28]. Согласно этим рекомендациям мы можем применять высокотоксичное адъювантное лечение — сочетанную ЛТ в комбинации с облучением поясничных лимфатических узлов и ХТ — даже при низкодифференцированных опухолях без инвазии миометрия, и это несмотря на результаты классического исследования GOG 33, согласно которым резкий прирост частоты метастазов в регионарных лимфатических узлах наблюдается при инвазии наружной трети миометрия [17].

Таким образом, несмотря на большое число проведенных рандомизированных исследований, показания к проведению адъювантной терапии при РТМ ранних стадий остаются предметом дискуссий. Во всем мире продолжают широко назначать лечение, не только не повы-

шающее, но и в ряде случаев снижающее выживаемость больных. Эти тревожные факты сейчас активно обсуждаются на международных конференциях и в литературе. По-видимому, в ближайшем будущем это приведет к разработке более строгих рекомендаций по адъювантному лечению РТМ ранних стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide / Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. // IARC CancerBase. — N 10. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. — URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения 15.05.2012).
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель (ред.). — М., 2012. — 314 с.
3. Peel J. H. Observations upon the etiology and treatment of carcinoma of the corpus uteri // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1956. — Vol. 71, N 4. — P. 718—732.
4. Boronow R. C. Endometrial cancer: not a benign disease // Obstet. Gynecol. — 1976. — Vol. 47, N 5. — P. 630—634.
5. Carcinoma of the Corpus Uteri / Creasman W. T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M. A., Beller U., Benedet J. L., Heintz A. P. M., Ngan H. Y. S., Pecorelli S. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2006. — Vol. 95

Таблица 3

Тактика лечения больных РТМ ранних стадий, которым была выполнена ЭМП без лимфаденэктомии (NCCN, 2012 г.)

Стадия (FIGO, 2009 г.)	Степень дифференцировки					
	Высокая		Умеренная		Низкая	
IA, без инвазии миометрия	Наблюдение		Наблюдение		ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство
IA, с инвазией миометрия	ЛУ–: наблюдение или ВЛТ ± ДОМТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: наблюдение или ВЛТ ± ДОМТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство
IB	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство
II	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство	ЛУ–: ДОМТ + ВЛТ ± ДОПЛУ ± ХТ	ЛУ+: повторное хирургическое вмешательство

ДОПЛУ — дистанционное облучение поясничных лимфатических узлов; ЛУ+ — признаки поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации; ЛУ– — признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным методов визуализации нет.

(suppl. 1). — P. S105—S144.

6. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients / Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. // *Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 56, N 4. — P. 419—427.

7. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wärlam-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van den Bergh A. C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355, N 9213. — P. 1404—1411.

8. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R., Spirtos N. M., Bloss J., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92, N 3. — P. 744—751.

9. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review / Scholten A. N., van Putten W. L., Beerman H., Smit V. T., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wärlam-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van Lent M., Creutzberg C. L., PORTEC Study Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63, N 3. — P. 834—838.

10. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis / ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A. M., Orton J., Kitchener H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M. K., Amos C., Murray C., Qian W. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, N 9658. — P. 137—146.

11. Frequency and Effect of Adjuvant Radiation Therapy Among Women With Stage I Endometrial Adenocarcinoma / Lee C. M., Szabo A., Shrieve D. C., Macdonald O. C., Gaffney D. K. // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295, N 4. — P. 389—397.

12. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer / Chino J. P., Jones E., Berchuk A., Secord A. A., Havrilesky L. J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 82, N 5. — P. 1872—1879.

13. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114, N 11. — P. 1313—1320.

14. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited / Lindemann K., Onsrud M., Tropé C. G., Kristensen G. B. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2012. — Vol. 22, N 8 (suppl. 3). — P. E111.

15. Cowles T. A., Magrina J. F., Masterson B. J. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 66, N 3. — P. 413—416.

16. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study / Boronow R. C., Morrow C. P., Creasman W. T., Disaia P. J., Silverberg S. G., Miller A., Blessing J. A. // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 825—832.

17. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study / Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Graham J. E., Heller P. B. // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 8 (suppl.). — P. 2035—2041.

18. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis / Schink J. C., Lurain J. R., Wallemark C. B., Chmiel J. S. // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 70, N 2. — P. 216—219.

19. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging / Straughn J. M., Jr., Huh W. K., Kelly F. J., Leath C. A., 3rd, Kleinberg M. J., Hyde J., Jr., Numnum T. M., Zhang Y., Soong S. J., Austin J. M., Jr., Partridge E. E., Kilgore L. C., Alvarez R. D. // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 84, N 2. — P. 194—200.

20. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy / Straughn J. M., Huh W. K., Orr J. W., Jr., Kelly F. J., Roland P. Y., Gold M. A., Powell M., Mutch D. G., Partridge E. E., Kilgore L. C., Barnes M. N., Austin J. M., Jr., Alvarez R. D. // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 89, N 2. — P. 295—300.

21. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial / Nout R. A., Smit V. T. H. B. M., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I. M., Jobsen J. J., Lutgens L. C. H. W., van der Steen-Banasik E. M., Mens J. W. M., Slot A., Stenfort Kroese M. C., van Bunnigen B. N. F. M., Ansink A. C., van Putten W. L. J., Creutzberg C. L., for the PORTEC Study Group // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375, N 9717. — P. 816—823.

22. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial / Maggi R., Lissoni A., Spina F., Melpignano M., Zola P., Favalli G., Colombo A., Fossati R. // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 95, N 3. — P. 266—271.

23. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and

high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study / Susumu N., Sagae S., Udagawa Y., Niwa K., Kuramoto H., Satoh S., Kudo R., Japanese Gynecologic Oncology Group // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 108, N 1. — P. 226—233.

24. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study / Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Creasman W. T., Hornback N. B., Kurman R., Thigpen J. T. // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 36, N 2. — P. 166—171.

25. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer / Greven K., Winter K., Underhill K., Fontenesci J., Cooper J., Burke T. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 1. — P. 155—159.

26. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy / Kuoppala T., Mäenpää J., Tomas E., Puistola U., Salmi T., Grenman S., Lehtovirta P., Fors M., Luukkaala T., Sipilä P. // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 110, N 2. — P. 190—195.

27. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer — results from two randomised studies / Hogberg T., Signorelli M., de Oliveira C. F., Fossati R., Lissoni A. A., Sorbe B., Andersson H., Grenman S., Lundgren C., Rosenberg P., Boman K., Tholander B., Scambia G., Reed N., Cormio G., Tognon G., Clarke J., Sawicki T., Zola P., Kristensen G. // *Eur. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 46, N 13. — P. 2422—2431.

28. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] — URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.2012).

29. Kauppila A., Kujansuu E., Vihko R. Cytosol estrogen and proges-

tin receptors in endometrial carcinoma of patients treated with surgery, radiotherapy, and progestin. Clinical correlates // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50, N 10. — P. 2157—2162.

30. A controlled clinical study of adjuvant medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy in pathologic stage I endometrial carcinoma with myometrial invasion / DePalo G., Merson M., Del Vecchio M., Mangioni C., Periti P., participants from 21 institutions // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 4. — P. 121.

31. A randomized trial of adjuvant progestogen in early endometrial cancer / Vergote I., Kjaerstad J., Abeler V., Kolstad P. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64, N 5. — P. 1011—1016.

32. Macdonald R. R., Thorogood J., Mason M. K. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 95, N 2. — P. 166—174.

33. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer — a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial / von Minckwitz G., Loibl S., Brunnert K., Kreienberg R., Melchert F., Mösch R., Neises M., Schermann J., Seufert R., Stiglmayer R., Stosiek U., Kaufmann M. // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 38, N 17. — P. 2265—2271.

34. Corpus: mesenchymal tumors / McMeekin D. S., Alektiar K. M., Sabbatini P. J., Zaino R. J. // *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* / R. R. Barakat, M. Markman, M. E. Randall (eds.). — 5th ed. — Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — P. 733—761.

35. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? / Greven K. M., D'Agostino R. B., Jr., Lanciano R. M., Corn B. W. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, N 1. — P. 101—104.

Поступила 01.10.2012

*Valentina Mikhailovna Nechushkina¹, Konstantin Yurievich Morkhov²,
Viktor Vasilievich Kuznetsov³*

ADJUVANT THERAPY FOR EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Nechushkina Valentina Mikhailovna, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: drnechushkina@mail.ru

In spite of number of randomized studies there is lack of consent on adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer. The literature and the results of own studies are presented in this paper.

Key words: endometrial cancer, adjuvant therapy, radiotherapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, hormone therapy.

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

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

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

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

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

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

После названия статьи следует указать имена, отчества (полностью) и фамилии авторов, их ученые звания и должности, полное название учреждений (в том числе названия отделений, НИИ), в которых работают авторы, с указанием адреса, почтового индекса и e-mail. Кроме того, необходимо указать контактное лицо, адрес для переписки и e-mail (нужно иметь в виду, что все эти данные будут опубликованы). Затем должен следовать реферат, в котором кратко, без рубрикации должны быть указаны цель исследования, материалы и методы (количество больных, используемая методика), полученные автором результаты и основные выводы. Рекомендуемый объем

реферата — 500—1000 печатных знаков. В конце реферата автор приводит ключевые слова работы (не более 5).

Статья должна быть написана ясно, четко, лаконично, тщательно выверена авторами, не содержать повторов и исправлений. Наименования единиц (физических величин, результатов анализов) необходимо приводить по системе СИ. Сокращения допустимы только в отношении часто встречающихся в статье терминов. Они приводятся при первом вхождении в круглых скобках и в дальнейшем используются по всему тексту. Если сокращений больше 10, следует создать список сокращений. В тексте необходимо использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов следует писать с большой буквы.

По тексту нужно дать ссылки на все таблицы и рисунки (например, табл. 1, рис. 1). Они должны быть размещены в соответствующих по смыслу абзацах и последовательно пронумерованы. Рисунки и таблицы нумеруются отдельно.

Таблицы должны быть компактными, иметь название, не повторять графики. Размерность величин следует указывать через запятую. Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться тире, «нет данных» или специальным примечанием). Все уточнения и локальные сокращения выносятся в подтабличные примечания. Каждое примечание нужно располагать с новой строки, помечать надстрочной буквой (а, б, в и т. д.).

Размер каждого рисунка должен быть не менее 10 × 10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанным выше требованиям. Подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микроскопии, увеличение, метод окраски материала.

Все формулы должны быть тщательно выверены автором, набраны или встроены в формат текстового редактора. В формулах необходимо размечать строчные и прописные, латинские и греческие, подстрочные и надстрочные буквы и символы. Используемые автором сокращения должны быть разъяснены под формулой.

Список литературы должен быть кратким и содержать не более 20 ссылок для статей из разделов «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики» и не более 100 ссылок для обзорных статей. Литературные источники перечисляют в списке литературы в порядке цитирования. В тексте статьи ссылки на номер источника представляют в квадратных скобках.

Ссылки должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы. Все литературные источники, перечисленные в списке литературы, должны иметь соответствующую ссылку в тексте. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включают ссылки на неопубликованные работы. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных.

В каждой ссылке должны быть указаны все авторы. Если авторов не более трех, их фамилии и инициалы пишут в начале ссылки, затем следуют название работы и выходные данные издания, если авторов четыре и более, то сначала пишут название работы, затем фамилии и инициалы всех авторов, затем выходные данные издания. Это касается ссылок на любые издания: книги, журналы, сборники и т. д.

Иванов И. И. Хронические гастриты. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. — 3-е изд. — М.: Медицина, 1986. — 148 с.

При ссылке на книгу следует указывать авторов, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы (если автор ссылается на всю книгу, то пишется 150 с., если — на ее часть, то указывается С. 145—150), например:

Бааде В. Ю. Биогаз: теория и практика. — 3-е изд. — М.: Колос, 1986. — 148 с.

Schrier R. Manual of nephrology. — 4th ed. — New York: Little, Brown and company, 1995. — P. 170—187.

При ссылке на главу из книги, написанной коллективом авторов, указывают авторов главы и ее название, затем название книги, ее редакторов, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы, например:

Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи // Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. / Под ред. Д. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002. — С. 14—18.

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

При ссылке на журнал указывают авторов, название статьи, журнала (в традиционном сокращении), год, том, номер (может быть только том или номер) и страницы, например:

Заварзин Г. А. Трофические связи в метаногенном сообществе // Известия РАН. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. // Гастроэнтерология. — 1996. — Т. 3, №6. — С. 34—36.

Fallowfield L. J. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // BMJ. — 1990. — Vol. 3, N 5. — P. 575—580.

При ссылке на сборник статей указывают авторов, название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Отопление и вентиляция. — Иркутск, 1994. — С. 34—36.

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

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

Bailees M. D. The professional-client relationship // Proceedings of 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, 23—28 Aug, 1998. — P. 596.

При ссылке на диссертации или авторефераты указывают автора, затем название диссертации, место и дату написания, страницы, например:

Бредикис Ю. И. Анатомическое и экспериментальное обоснование пункции сердца: Дис... канд. мед. наук. — М., 1957. — 157 с.

При этом используются следующие сокращения: «Дис... канд. мед. наук», «Дис... д-ра мед. наук», «Автореф. дис... канд. мед. наук», «Автореф. дис... д-ра мед. наук».

При ссылке на журналы, представленные в электронном доступе, следует указывать авторов и название статьи, название электронного журнала, год, номер, электронный адрес и дату обращения, например:

Иванова И. И. Развитие металлопроизводства в эпоху раннего металла [Электронный ресурс] // Вестн. РФФИ. — 1997. — №2. — URL: <http://www.rfbr.ru> (дата обращения: 01.01.2008).

Один из печатных вариантов работы должен быть обязательно подписан всеми авторами и руководителем подразделения, в нем должны содержаться контактные телефоны и e-mail.

Все статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала, которая имеет право отклонить работу из-за несоответствия профилю и требованиям журнала. В случае отказа в публикации редакция высылает авторам письмо с объяснением его причин. Плата за публикацию не взимается.

Редакция журнала осуществляет научное и литературное редактирование статей, обязуется информировать авторов обо всех смысловых изменениях, возникающих при редактировании их работ (это не касается литературной правки).

Статьи, ранее опубликованные в других журналах или сборниках, не принимаются к публикации.

Передача рукописи в редакцию журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» означает, что авторы статьи дают согласие на ее размещение в свободном доступе на сайтах www.ronc.ru и www.elibrary.ru.

Адрес редакции: 115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН».
Телефон редакции: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru