

ISSN 1726-9784

РОССИЙСКИЙ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№4 Том 6 2007 г.

УДК 616-085.2/.3

Учредители

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей

Главный редактор

А.Ю. Барышников, д-р мед. наук, проф.

Заместители главного редактора

А.В. Караулов, чл.-корр. РАМН, Н.А. Оборотова, д-р фарм. наук, проф.

Редколлегия

М.А. Барышникова (отв. секретарь), Н.А. Батурина, О.А. Бочарова, д-р биол. наук, проф. (Москва),
А.К. Голенков, д-р мед. наук, проф. (Москва), Л.В. Демидов, д-р мед. наук, проф. (Москва),
И.В. Евсегнеева, д-р. мед. наук, проф. (Москва), П.К. Иванов, д-р мед. наук (Москва),
З.Г. Кадагидзе, д-р мед. наук, проф. (Москва), И.Ю. Кубасова, канд. мед. наук (Москва),
В.М. Моисеенко, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), В.В. Новиков, д-р биол. наук, проф. (Нижний Новгород),
Н.С. Сергеева, д-р мед. наук, проф. (Москва), Е.В. Степанова, канд. мед. наук (Москва),
Н.Н. Тупицын, д-р мед. наук, проф. (Москва), Е.Г. Турнянская, канд. мед. наук (Москва),
С.А. Тюляндин, д-р мед. наук, проф. (Москва), Ю.В. Шишкин, д-р мед. наук, проф. (Москва),
И.Ж. Шубина, канд. биол. наук (Москва), Р.И. Якубовская, д-р мед. наук, проф. (Москва)

Редакционный совет

А.П. Арзамасцев, академик РАМН, д-р фарм. наук, проф. (Москва),
Н.П. Бочков, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва), А.М. Гарин, д-р мед. наук, проф. (Москва),
Г.П. Георгиев, академик РАН, д-р биол. наук, проф. (Москва),
М.Л. Гершанович, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург),
М.И. Давыдов, академик РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва),
М.Р. Личиницер, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва),
В.А. Тутьян, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва),
В.И. Чиссов, академик РАМН, д-р мед. наук, проф. (Москва)

«Российский биотерапевтический журнал» является рецензируемым изданием

Подписной индекс 81679

Зарегистрировано в Государственном Комитете Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Регистрационный номер:

ПИ №77-11695 от 21.01.2002 г.

Почтовый адрес:

115478 Москва, Каширское ш., 24
НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
Тел.: 323 57 00, 324 10 65; факс: 324 22 74;
E-mail: biotherapy_rbj@mail.ru
Интернет-версия: www.rosoncweb.ru/rbj/
ISSN электронной версии 1726-9792

Издательская группа РОНЦ:

115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел. (495) 324 24 70; publisher1@cancercenter.ru

Объем 8 усл. печ. листов,
подписано в печать 23.01.2008
Тираж 1000 экз.

Содержание

БИОТЕРАПИЯ

Экспрессия тимидилат-синтетазы и тимидин-фосфорилазы в ткани опухоли у больных раком желудка, получавших адъювантную химиотерапию с включением 5-фторурацила
Е.В. Степанова, А.Н. Луд, Я.В. Вишневская, А.И. Шмак,
В.В. Жарков, А.Ю. Барышников 3

Значение ангиогенеза в терапии метастатического рака молочной железы
И.С. Давиденко, Е.Б. Пефти, А.Н. Фокин 8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Нейтронзахватная терапия меланомы мышей при использовании линзы Кумахова
Е.Ю. Григорьева, Е.Ю. Колдаева, М.Г. Найденов, Ю.В. Стукалов, А.С. Масько,
Г.И. Борисов, Н.Т. Кузнецов, С.М. Лисовский, К.Ю. Жижин 13

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Современные подходы к лечению первично-множественного рака кожи
А.Ю. Панова, Н.А. Огнерубов 17

Сравнительный анализ различных комбинаций в терапии первой линии метастатического рака молочной железы
Е.Б. Пефти, И.С. Давиденко, О.А. Гончарова, О.П. Бурдик 22

Эпидемиология кардиоэзофагеального рака и рака желудка в Алтайском крае
А.Ф. Лазарев, Я.Н. Шойхет, В.П. Нечунаев, А.У. Панасьян, В.П. Цивкина 25

Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови больных новообразованиями молочной железы
Б.С. Оразбеков, И.В. Бабкина, З.К. Карабекова, Л.Т. Лякина,
А.Е. Тулеуов, В.П. Летягин 31

УДК 616.33-006.6-085.276.3-036

*E.V. Stepanova¹, H.M. Lud^{1,3}, Y.V. Vishnevskaya¹, A.I. Shmak²,
V.V. Zharkov², A.Yu. Barishnikov¹*

EXPRESSION FOR THYMIDYLATE SYNTHASE AND THYMIDINE PHOSPHORYLASE IN TUMOUR TISSUE FOR GASTRIC CANCER PATIENTS TREATED WITH ADJUVANT 5- FLUOROURACIL/LEUCOVORIN CHEMOTHERAPY

¹*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow, Russia*

²*Research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus*

³*Vitebsk state medical university, Vitebsk, Belarus*

ABSTRACT

Studying the role of thymidilate synthetase (TS) and thymidine phosphorylase (TP) in tumor tissue is important for the effectiveness of adjuvant therapy of gastric cancer patients. We revealed TS and TP expression in tumor cells in 65.4% and 69.2% of gastric cancer patients, respectively. High TS expression in primary tumor had direct correlation with TP in tumor ($p=0.008$) and stromal ($p=0.036$) cells. Expression of TP in tumor ($p=0.001$) and stromal ($p=0.006$) cells is a favorable prognostic factor for gastric cancer patients who received adjuvant chemotherapy including 5-fluorouracil/ leucovorin. Further studies to prove the findings are required.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, prognostic factors.

*E.B. Степанова¹, А.Н. Луд^{1,3}, Я.В. Вишневская¹, А.И. Шмак²,
В.В. Жарков², А.Ю. Барышников¹*

ЭКСПРЕССИЯ ТИМИДИЛАТ-СИНТЕТАЗЫ И ТИМИДИН-ФОСФОРИЛАЗЫ В ТКАНИ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ПОЛУЧАВШИХ АДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 5-ФТОРУРАЦИЛА

¹*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

²*Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь*

³*Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь*

РЕЗЮМЕ

Изучение значения экспрессии тимидилат-синтетазы (ТС) и тимидин-фосфорилазы (ТФ) в ткани опухоли для эффективности адьювантного лечения больных раком желудка является актуальным. Экспрессия ТС и ТФ в опухолевых клетках обнаружена нами у 65,4 % и 69,2 % больных раком желудка соответственно. Высокая экспрессия ТС в первичной опухоли прямо коррелировала с экспрессией ТФ в опухолевых ($p=0,008$) и стромальных ($p=0,036$) клетках. Наличие экспрессии ТФ в опухолевых ($p=0,01$) и стромальных клетках ($p=0,006$) является благоприятным фактором прогноза больных раком желудка, получавших хирургическое лечение и адьювантную химиотерапию с включением 5-фторурацила/лейковорина. Требуется дальнейшие подтверждающие исследования.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, прогностические факторы.

ВВЕДЕНИЕ

Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желудка, за исключением ранних

стадий, остаются низкими. В течение последних 30 лет проводятся исследования эффективности адьювантной химиотерапии у пациентов с целью улучше-

ния прогноза и общей выживаемости. Показано, что адъювантная химиолучевая терапия позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость больных раком желудка до 40 % [8]. Основой большинства режимов химиотерапии, использующихся при раке желудка, до сих пор являются производные фторпиримидинов. Но требуется разработка новых эффективных режимов адъювантной терапии этого заболевания. Так, мета-анализ 21 рандомизированного исследования эффективности традиционных режимов адъювантной химиотерапии показал, что больные, получающие адъювантную терапию, имеют лишь небольшое преимущество в выживаемости по сравнению с хирургическим контролем [9]. До настоящего времени не определены группы больных, которым показано адъювантное лечение.

Одно из возможных решений этой проблемы – использование молекулярно-биологических маркеров для назначения эффективного рационального лечения. Одними из наиболее изучаемых маркеров, используемых для предсказания эффективности лечения фторпиримидинами больных раком толстой кишки и молочной железы, являются тимидилат-синтетаза (ТС) и тимидин-фосфоорилаза (ТФ).

ТС, катализирующая превращение уридина в тимидин, относится к ключевым ферментам, контролирующим репликацию ДНК [4]. ТС – мишень действия фторпиримидинов, в том числе 5-фторурацила (5-ФУ). Высокий уровень активности фермента не позволяет 5-ФУ полностью заблокировать активность ТС. Большинство исследований показывают, что больные раком желудка с высоким уровнем ТС плохо поддаются лечению инфузиями 5-ФУ, опухоли же с низким ее содержанием – хорошо [5]. Частота встречаемости таких высокочувствительных опухолей с низким уровнем ТС составляет от 15 до 20 %. Считается, что эффективность 5-фторурацила у пациентов с низким уровнем ТС в 2–3 раза выше по сравнению с ТС-положительными больными. Замечено, что уровень экспрессии ТС в опухолевых клетках снижается после проведения химиотерапии [1]. Гиперэкспрессия ТС в опухолевых клетках коррелирует с неблагоприятны-

ми клинико-морфологическими характеристиками опухоли (в частности, с поражением регионарных лимфоузлов) и низкой 5-летней выживаемостью больных [11].

ТФ – один из ферментов, участвующих в метаболизме пиримидинов, катализирует обратное фосфорилирование тимидина в тимин и 2-дезоксирибозо-1-фосфат. ТФ участвует в ингибировании синтеза ДНК под действием 5-ФУ [10], а также является непрямым ангиогенным фактором [3]. Высокая экспрессия ТФ в опухолевых клетках коррелирует с высокой степенью инвазии опухоли, частым метастазированием [7], короткой медианой выживаемости и низкой чувствительностью к химиотерапии [6].

Целью исследования является изучение значения экспрессии ТС и ТФ в ткани опухоли для эффективности адъювантного лечения больных раком желудка режимом 5-фторурацил/лейковорин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 26 больных раком желудка I–III стадии (14 мужчин и 12 женщин), получавших лечение в период с 1995 по 1998 гг. в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Средний возраст больных составил $59,8 \pm 8,6$ лет (от 45 до 70 лет).

На 1-м этапе всем больным была проведена радикальная операция (9 больным – гастрэктомия, 17 – субтотальная резекция желудка). 9 (30,8 %) больных имели I стадию заболевания, 5 (19,2 %) – II и 12 (46,2 %) – III. Согласно классификации Lauren 16 (61,5 %) больных имели интестинальный тип опухоли, 8 (30,8 %) – диффузный и 2 (7,7 %) – смешанный. У 18 (69 %) больных опухоль локализовалась в нижней трети желудка, у 1 (3,9 %) – в средней, у 2 (7,7 %) – в верхней, у 5 (19,2 %) наблюдалось тотальное или субтотальное поражение желудка. Опухоли имели следующие макроскопические типы по классификации Borrmann: 2 больных – I тип (полиповидные или грибовидные опухоли), 2 – II тип (блюдцеобразные), 18 больных – III тип (инфильтративно-язвенные), 4 – IV тип (диффузно-инфильтративные).

Экспрессия ТС и ТФ и безрецидивная выживаемость больных раком желудка

Маркер	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Достоверность, р
ТС – ТС +	66,7 70,6	Не достигнута Не достигнута	0,848
ТФ опухолевые клетки – ТФ опухолевые клетки +	37,5 83,3	8 $\pm$ 4 Не достигнута	0,01
ТФ стромальные клетки – ТФ стромальные клетки +	41,7 92,9	12 $\pm$ 3 Не достигнута	0,006

Все больные в послеоперационном периоде получили курс адъювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила/лейковорина. Всего было проведено 167 курсов химиотерапии (от 1 до 8).

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной методике. В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к ТС (клон TS104, разведение 1:100, DAKO Corp) и ТФ (клон P-GF.44C, разведение 1:500, Oncogene Research Products). Для выявления антигенных детерминант обрабатывали срезы в Target Retrieval Solution [DAKO Corp] в течение 30 мин при 95 °С. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 12 ч при 4 °С. Для визуализации реакции антиген-антитело использовали стрептавидин-биотиную тест-систему ENVISION+kit [DAKO Corp]. Хромогеном служил ДАБ+ [DAKO Corp]. Срезы окрашивали гематоксилином и заключали в бальзам.

Результаты окрашивания оценивали с применением светового микроскопа Leica (увеличение $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$). Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток определяли в зонах, содержащих их максимальное количество.

При слабом окрашивании опухолевых клеток или при окрашивании средней и сильной интенсивности менее 25 % клеток считали, что опухоль имеет низкую степень экспрессии ТС. При среднем или сильном окрашивании более 25 % опухолевых клеток опухоль рассматривали как имеющую высокую экспрессию ТС.

Опухоль считали положительной по ТФ, если более 5 % опухолевых клеток (цитоплазма) были окрашены со средней или сильной интенсивностью.

Экспрессию ТФ в стромальных клетках оценивали полуколичественно: 0 – отсутствие окрашивания; 1 – окрашено менее 25 % клеток; 2 – окрашено от 25 до 50 % опухолевых клеток; 3 – окрашено более 50 % клеток. При оценке 0 или 1 считали, что опухоль является отрицательной по экспрессии ТФ в стромальных клетках.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы “SPSS” (v 13.0. for Windows). Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точности). Кривые безрецидивной выживаемости строили с использованием метода Каплана-Меера. Выживаемость различных групп сравнивали с помощью однофакторного логранкового метода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспрессия тимидилат-синтетазы и тимидин-фосфорилазы в ткани опухоли

Экспрессия ТС обнаружена у 17 (65,4 %) больных раком желудка. Экспрессия ТС в первичной опухоли

не коррелировала с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

Экспрессия ТФ в опухолевых клетках обнаружена у 18 (69,2 %) больных раком желудка. Случаи с высокой экспрессией ТФ в опухолевых клетках чаще имели митотическую активность выше 10 (11 из 12, 91,7 %), чем с низкой экспрессией ТФ (7 из 14, 50 %), $p = 0,036$. Других корреляций с клинико-морфологическими параметрами не выявлено.

14 (53,8 %) случаев рака желудка были оценены как положительные по экспрессии ТФ в стромальных клетках. Данный показатель также прямо коррелировал с митотической активностью опухоли ($p = 0,008$). При экспрессии ТФ в стромальных клетках 83,3 % опухолей имели митотическую активность выше 10, а среди опухолей без экспрессии ТФ в стромах таких случаев было 28,6 %. Другие клинико-морфологические характеристики опухоли не коррелировали с экспрессией ТФ в стромальных клетках.

Анализ корреляций между экспрессией маркеров показал, что высокая экспрессия ТС в первичной опухоли прямо коррелирует с экспрессией ТФ в опухолевых ($p = 0,008$) и стромальных ($p = 0,036$) клетках. Также имеется прямая корреляция между экспрессией ТФ в опухолевых и стромальных клетках ($p = 0,009$).

Экспрессия маркеров и эффективность адъювантного лечения

Среди 26 изученных больных метастазы после проведенного адъювантного лечения появились у 8 (30,8 %). У всех больных метастазы выявлены в течение 1-го года после хирургического удаления первичной опухоли (время появления метастазов составило 2–12 мес, медиана – 7,04 мес).

Традиционные факторы прогноза больных раком желудка, такие, как T-, N- и M-стадии по WHO, Lauren, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, количество митозов не коррелировали с безрецидивной выживаемостью.

Был проведен анализ корреляции экспрессии ТС и ТФ в опухолевых клетках рака желудка и временем появления метастазов после адъювантного лечения (см. таблицу).

Экспрессия ТС в первичной опухоли не коррелировала с прогнозом заболевания ($p = 0,848$). 5-летняя безрецидивная выживаемость была одинакова для ТС-положительных и ТС-отрицательных больных (70,6 % и 66,7 % соответственно).

Показано, что выживаемость без прогрессирования больных, имеющих ТФ-положительные опухоли, статистически значимо выше, чем ТФ-отрицательных ($p = 0,01$). 5-летняя выживаемость составила 37,5 % у ТФ-отрицательных больных (медиана времени до прогрессирования (МВП) – 8 мес) и 83,3 % у ТФ-положительных больных (МВП не достигнута) (см. рисунок, А).

Экспрессия ТФ в стромальных клетках также была благоприятным прогностическим фактором ($p=0,006$). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 41,7 % среди больных, у которых экспрессия ТФ в стромальных опухолях была низкой (МВП – 12 мес), и 92,9 % – среди больных с высокой экспрессией ТФ (МВП не достигнута).

Анализ ко-экспрессии ТФ в опухолевых и стромальных клетках позволил выделить 3 основные группы больных различного риска возникновения метастазов ($p=0,005$; см. рисунок, Б):

- 1) группа больных низкого риска (ТФоп+/ТФстр+) – 5-летняя безрецидивная выживаемость – 92,3 %;
- 2) группа больных среднего риска (ТФоп-/ТФстр+ или ТФоп+/ТФстр-) – 66,7 %;
- 3) группа больных высокого риска (ТФоп-/ТФстр-) – 28,5 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что экспрессия ТФ в опухолевых и стромальных клетках первичной опухоли может рассматриваться как фактор благоприятного прогноза больных раком желудка, получавших в качестве адъювантного лечения химиотерапию с включением 5-фторурацила/лейковорина. Экспрессия ТС не связана с появлением метастазов после удаления первичной опухоли.

В настоящее время опубликовано небольшое количество исследований о роли ТС и ТФ в предсказании эффективности лечения больных раком желудка. До сих пор не определено их значение для предсказания прогноза течения заболевания и эффективности адъювантной терапии.

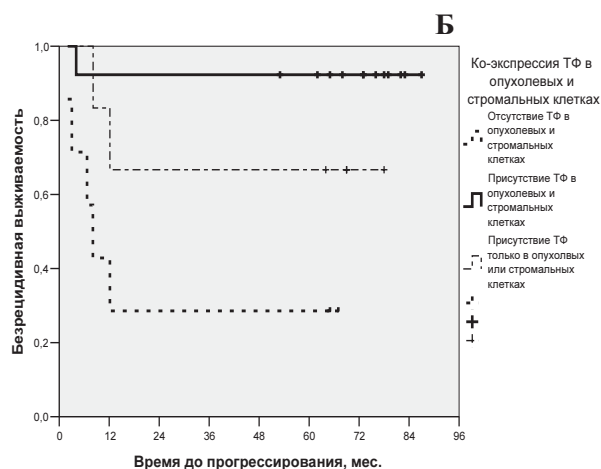
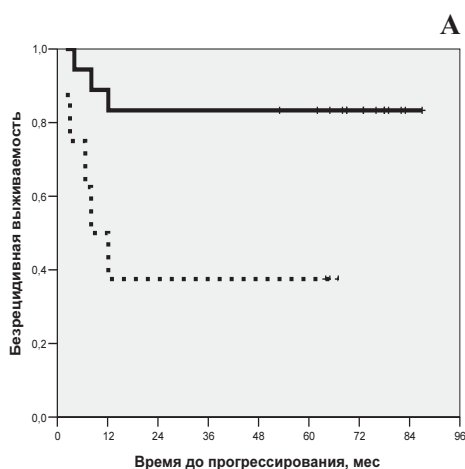
Фермент ТФ – 1-й этап механизма цитотоксичности 5-фторурацила, повреждающего ДНК (за счет образования флуорозидоксимонифосфата). Экспериментальные данные *in vitro* показывают, что высокий

уровень ТФ коррелирует с увеличением эффективности терапии с использованием 5-фторурацила. Связь между экспрессией ТФ и химиочувствительностью до сих пор обсуждается. В ряде исследований указывается, что высокая экспрессия ТФ в опухоли коррелирует с лучшей выживаемостью больных, получавших адъювантно 5-фторурацил. По другим данным, высокая экспрессия ТФ активирует ангиогенез в опухоли и таким образом ассоциирована с низкой эффективностью лечения.

Экспрессия ТС в первичной опухоли рассматривается как неблагоприятный фактор прогноза течения заболевания и резистентности к адъювантной терапии фторпиримидинами при раке толстой кишки. В нашем исследовании больных раком желудка такой связи не обнаружено.

Не решен вопрос о выборе режимов химиотерапии для больных, имеющих высокий риск не ответить на химиотерапию 5-фторурацил/лейковорин. Химиотерапия с использованием оксалиплатина и цисплатина, возможно, в таких случаях позволит увеличить эффективность лечения. Использование оксалиплатина в комбинации с 5-ФУ позволяет преодолеть химиорезистентность, вызванную ТС. Показано, что оксалиплатин может снижать экспрессию ТС, чем объясняется эффективность режима оксалиплатин+5-ФУ+лейковорин в случаях, прежде неэффективно леченных 5-ФУ+лейковорином [2].

Другим перспективным препаратом для лечения рака желудка является капецитабин (кселода). Под действием ТФ в ткани опухоли из промежуточного метаболита капецитабина 5-дезоксид-5-фторуридина происходит образование 5-ФУ. Селективное накопление 5-ФУ в опухолевой ткани обеспечивается высокой активностью ТФ в опухолевых клетках по сравнению с клетками нормальных тканей. Эффективность капецитабина в комбинации с препаратами платины составляет 50 % [12].



Время до прогрессирования больных раком желудка, получавших адъювантную химиотерапию с включением 5-фторурацила/лейковорина, и экспрессия тимидин фосфорилазы в опухолевых клетках (А) и ко-экспрессия тимидин фосфорилазы в опухолевых и стромальных клетках (Б)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие экспрессии ТФ в опухолевых и стромальных клетках является благоприятным фактором прогноза больных раком желудка, получавших хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию с включением 5-фторурацила/лейковорина. Дальнейшие исследования по оценке эффективности определения экспрессии маркеров тимидилат-синтетазы и тимидин-фосфоорилазы у больных раком желудка перспективны для оптимизации тактики лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arima S., Tachikawa D., Kawahara K., Futami K. Thymidylate synthase activity after preoperative administration of 5-FU in patients with gastric or colorectal cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 2000. – 5. – P. 703-10.
2. Brienza S., Bensmaine M.A., Soulie P. et al. Oxaliplatin added to 5-fluorouracil-based therapy (5-FU +/- FA) in the treatment of 5-FU-pretreated patients with advanced colorectal carcinoma (ACRC): results from the European compassionate-use program // Ann Oncol. – 1999. – 10(11). – P. 1311-16.
3. Haraguchi M., Miyadera K., Uemura K., Sumizawa T. Angiogenic activity of enzyme // Nature. – 1994. – 368. – P. 198.
4. Heidelberger C. Fluorinated pyrimidines and their nucleosides. In: Sartorelli AC, Johns DG, editors. Handbook of experimental pharmacology // New York: Springer-Verlag. – 1975. №38. – P. 193–231.
5. Hua D., Huang Z., Mao Y., Deng J. Thymidylate synthase and thymidine phosphorylase gene expression as predictive parameters for the efficacy of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for gastric cancer // World J Gastroenterol. – 2007. – 13. – P. 5030-4.
6. Ichikawa W., Takahashi T., Suto K., Hirayama R. Gene expressions for thymidylate synthase (TS), orotate phosphoribosyltransferase (OPRT), and thymidine phosphorylase (TP), not dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), influence outcome of patients (pts) treated with S-1 for gastric cancer (GC) // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – ASCO Annual Meeting Proceedings. – 22(14S). – Abstract 4050.
7. Konno S., Takebayashi Y., Higashimoto M., Katsube T. Thymidine phosphorylase expression in gastric carcinoma as a marker for metastasis // Anticancer Res. – 2003. – 23. – P. 5011-4.
8. Macdonald J. Treatment of localized gastric cancer // Semin Oncol. – 2004. – 31. – P. 566-73.
9. Mari E., Floriani I., Tinazzi A. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) // Ann Oncol. – 2000. – 11. – P. 837-43.
10. Morita T., Matsuzaki A., Suzuki K., Tokue A. Role of Thymidine Phosphorylase in Biomodulation of Fluoropyrimidines // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2001. – 2. – P. 257-67.
11. Tsujitani S., Konishi I., Suzuki K. Expression of thymidylate synthase in relation to survival and chemosensitivity in gastric cancer patients // J Exp Clin Cancer Res. – 2000. – 19. – P. 189-95.
12. Xu R., Han B., Shi Y. et al. Phase II clinical trial of XELOX as first line treatment for patients with unresectable or metastatic gastric cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – ASCO Annual Meeting Proceedings. – 25(18S). – Abstract 15062.

Поступила 11.10.2007.

УДК 618.19-006.6-033.2:611.13/.16.18

I.S. Davidenko, E.B. Pefti, A.N. Fokin

THE ROLE OF ANGIOGENESIS IN TREATMENT METASTATIC BREAST CANCER

Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnodar

ABSTRACT

Angiogenesis plays the important role in progressing breast cancer. Expressing VEGF it is target for treatment. The block angiogenesis it is the new part of therapy metastatic breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, angiogenesis, "target therapy".

И.С. Давиденко, Е.Б. Пефти, А.Н. Фокин

ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Краевой клинический онкологический диспансер, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Ангиогенез играет огромную роль в прогрессировании солидных опухолей, в том числе рака молочной железы. Главным стимулятором ангиогенеза является VEGF, который служит мишенью для таргетной терапии. Блокада стимуляторов ангиогенеза с помощью бевацизумаба (авастина) – новый этап в терапии метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: ангиогенез, рак молочной железы, антиангиогенная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость применения различных видов лекарственной терапии при лечении больных раком молочной железы обусловлена особенностями опухолевого роста. Уже на раннем этапе развития опухоли наблюдается отделение злокачественных клеток от первичного очага и метастазирование. Высокая степень жизнеспособности опухолевых клеток при попадании их в другие органы и ткани является одной из причин невысокой эффективности современной лекарственной терапии и обосновывает целесообразность дальнейшего изучения биологии опухоли и индивидуализации лекарственного лечения. За последние несколько лет в терапии онкологических больных произошли значительные изменения в связи с активным изучением различных молекулярно-биологических факторов, обнаруживаемых при развитии и прогрессировании опухоли, а также использования нацеленных (таргетных) биологических видов терапии. Известны прогностические факторы рака молочной железы, которые способ-

ствуют опухолевой дифференцировке (HER-2/neu, p53 и др.), апоптозу (Bcl-2, Bax, CD95L и др.), ответственны за ангиогенез (стимуляторы ангиогенеза, в т.ч. VEGF, bFGF), показатели пролиферативной активности (Ki-67) и др. Активно изучаются и факторы лекарственной резистентности к химиотерапии (Pgp170 (MDR-1), тимидилат синтетаза (ТС), тимидин фосфоорилаза (ТФ) и др.). Исследование этих факторов позволит индивидуализировать лечение, прогнозировать течение болезни, а также увеличить непосредственные и отдаленные результаты терапии рака молочной железы. В настоящее время проводятся исследования целого ряда новых разнообразных мишеней и большого количества препаратов широкого спектра действия с учетом биологических факторов при выборе того или иного типа терапии для системного лечения рака молочной железы. Так уже сегодня, с открытием рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (HER-2), избыточная экспрессия которого наблюдается вследствие амплификации гена *erbB-2* в

15–25 % случаев рака молочной железы, применение трастузумаба (герцептина) – гуманизированного моноклонального антитела, избирательно действующего на внеклеточный домен рецептора (HER-2) [18; 21] в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией дает значительные результаты [6; 30]. В настоящее время проводится целый ряд исследований применения при раке молочной железы бевацизумаба (авастина) – гуманизированного моноклонального антитела с направленным действием на VEGF.

РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одним из основных процессов, играющих огромную роль в прогрессировании солидных опухолей, в том числе рака молочной железы, является ангиогенез [4]. Без кровоснабжения опухоль вырастает не более, чем на 1–2 мм в диаметре. Процесс пролиферации и апоптоза в это время находится в равновесии. Вероятнее всего, ангиогенез запускается на самых ранних стадиях развития опухоли при наличии небольшого числа (100–300) раковых клеток [17; 12]. Для того, чтобы образовались новые кровеносные сосуды, опухоль посылает сигналы, инициирующие их образование вокруг и внутри неё. Образование кровеносных сосудов – сложный процесс, в котором участвуют различные типы клеток. Регуляция этого процесса осуществляется большим количеством факторов (стимуляторов и ингибиторов), действие которых должно быть сбалансировано [24]. Переход на этап ангиогенного роста опухоли называется «ангиогенным переключением». Экспериментально на опухолях разных типов доказано, что ангиогенное переключение наблюдается на различных этапах прогрессирования процесса. [3; 4]. Новые сосуды продолжают образовываться непрерывно во время роста опухоли. Механизм ангиогенеза достаточно хорошо изучен и представляет собой сложный процесс, состоящий из четырех основных этапов:

- 1) лизис базальной мембраны, окружающей сосуд, под воздействием протеаз, секретируемых клетками эндотелия;
- 2) миграция циркулирующих клеток эндотелия к месту образования сосуда и образованием сосудистого выроста «почки»;
- 3) пролиферация и дифференцировка клеток эндотелия, ведущая к удлинению сосудистого выроста и образованию просвета в новом сосуде;
- 4) секреция специальных ростовых факторов клетками эндотелия, которые привлекают поддерживающие клетки-перититы и гладкомышечные клетки и образование базальной мембраны [9].

Вновь образованные опухолевые сосуды аномальны, неправильной формы, обладают неравномерным диаметром, усиленной извитостью, повышенной проницаемостью, не всегда соединяются друг с другом [5]. Основным, наиболее изученным стимулятором ангиогенеза является ростовой фак-

тор сосудистого эндотелия (VEGF), который играет главную роль в васкуло- и ангиогенезе как в нормальных, так и в патологических условиях. В физиологических условиях VEGF контролирует степень васкуляризации тканей, а также участвует в ангиогенном ремоделировании незрелых сосудов, появляющихся в ходе васкулогенеза [15; 28]. VEGF – это представитель семейства лигандов, которые входят в семейство PDGF – тромбоцитарных факторов роста [7]. Он представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 34–46 кДа, который образуется клетками различных типов в ответ на разнообразные стимулы. VEGF воздействует на клетки эндотелия сосудов путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами, что ведет к активации последовательности сигнальных путей и запуску различных эффектов, стимулирующих пролиферацию, миграцию и выживание незрелых эндотелиальных клеток посредством ингибирования апоптоза, повышению сосудистой проницаемости. Помимо этих эффектов, VEGF оказывает влияние на клетки других типов костномозгового происхождения, вызывая стимуляцию хемотаксиса моноцитов, подавление созревания дендритных клеток, увеличение продукции В-клеток и образование незрелых клеток миелоидного ряда [7]. VEGF также оказывает эффект на эндотелиальные клетки лимфатических сосудов и эффекторные клетки иммунной системы, осуществляет свои биологические реакции, вероятно, через связывание с рецептором-2 VEGF, который экспрессируется на клетках эндотелия сосудов [26]. Рецептор-2 VEGF – представитель семейства тирозинкиназных рецепторов [26]. При связывании ростового фактора с его рецептором тирозинкиназа активируется, инициируя трансдукцию сигнала, VEGF-активированный рецептор инициирует сигнальные реакции, которые ведут к проявлению вышеописанных эффектов VEGF [1]. Многочисленные исследования показали, что в тканях опухоли молочной железы усиливается экспрессия VEGF и повышается концентрация VEGF в циркулирующей крови [2]. Описана достоверная ассоциация между уровнями VEGF в плазме и стадией заболевания или наличием метастазирования [14]. Максимальная экспрессия VEGF наиболее высока вокруг участков некроза опухоли, которые находятся в участках гипоксии [27]. В исследовании Brown было показано, что высокая экспрессия mPHK VEGF и белка наблюдалась при инвазивной карциноме из эпителия протоков, метастатической карциноме из эпителия протоков *in situ*; при этом при лобулярной карциноме экспрессия была относительно низкой [2]. В другом исследовании опухоли у пациентов с первичным раком молочной железы во всех случаях имела место экспрессия 6 различных ангиогенных факторов роста, при этом преобладал VEGF, а уровень экспрессии и других ангиогенных факто-

ров(тимидинфосфорилазы и трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1) был также достаточно высок [22]. В результате был сделан вывод, что, вероятно, именно VEGF является важным фактором для роста опухоли и метастазирования.

Что служит стимулирующим фактором для ангиогенеза? Как известно, экспрессия гена VEGF контролируется несколькими факторами: гипоксия, pH, ростовые факторы, гормоны и онкогены. Наиболее изучена гипоксия, которая образуется в очагах некроза опухоли. Это пусковой фактор, инициирующий сложный каскад молекулярных реакций, в результате чего экспрессируется ген VEGF. В условиях гипоксии факторы транскрипции HIF-1 α и HIF-2 α стабилизируются и транспортируются в ядро, где взаимодействуют с HIF-2 β . Затем этот комплекс связывается со специфической последовательностью нуклеотидов в гене VEGF, которая называется «элемент ответа на гипоксию» (HRE), после чего происходит стимуляция транскрипции гена VEGF [13]. В результате стимулируется рост сосудов, что обеспечивает поступление к опухолевым клеткам питательных веществ, а также формируется путь для транспорта опухолевых клеток в различные участки организма, где образуются метастазы [19].

ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В различных исследованиях удалось доказать существование корреляции между плотностью микрососудов в опухоли и клиническим исходом [23]. При раке молочной железы, как и при других опухолевых заболеваниях, избыточная экспрессия VEGF является фактором неблагоприятного прогноза. Было доказано, что повышенная плотность микрососудов сопровождается худшими показателями безрецидивной и общей выживаемости пациенток с раком молочной железы [20]. В ряде исследований была установлена связь между экспрессией VEGF при раннем раке молочной железы и длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью [25]. Количественный анализ опухолевой васкуляризации указывает на то, что плотность капилляров внутри опухоли в точках наибольшей концентрации сосудов также может служить важным и независимым прогностическим индикатором при раке молочной железы как с поражением лимфатических узлов, так и без него [10; 11; 16; 29; 31]. Ретроспективное исследование пациентов с первичным раком молочной железы, проведенное M. Toi et al., выявило непосредственную взаимосвязь между увеличением плотности капилляров в опухоли и экспрессией VEGF [29]. В исследовании J.A. Foekens была произведена оценка уровня VEGF в опухоли у пациентов с раком молочной железы. Обнаружилось, что при высоком уровне VEGF у таких пациентов возникает резистентность к химиотерапии с применением FAC (фторурацил/

доксорубин/ циклофосфамид) или CMF (циклофосфамид/ митоксантрон/ фторурацил), а также гормональной терапии тамоксифеном [8]. Результаты этих исследований подтвердили необходимость воздействия на ангиогенез как составляющую противоопухолевого лечения.

Настоящим прорывом в противоопухолевой терапии явилась разработка антител к VEGF, которые ингибируют систему VEGF, и рецепторов VEGF. Бевацизумаб (авастин) – первое гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее VEGF. Кроме основного эффекта блокирования образования новых сосудов, анти-VEGF-терапия вызывает апоптоз клеток эндотелия, уменьшает диаметр, плотность и проницаемость существующих кровеносных сосудов, что влечет за собой гибель опухолевых клеток, а также делает опухоль более доступной для химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. Кроме того, анти-VEGF-терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, а также оказать целенаправленное влияние на эффекты иммунной системы, так как VEGF усиливает адгезию естественных киллеров к микрососудам опухоли и подавляет созревание дендритных клеток, помогая опухоли избежать иммунного надзора.

В настоящее время изучаются различные варианты применения бевацизумаба в комбинации с паклитакселом, кселодой в качестве терапии 1-й линии при метастатическом раке молочной железы, а также комбинаций с другими таргетными препаратами (трастузумабом и эрлотинибом и др). Для того, чтобы терапия бевацизумабом была эффективна, необходимо выработать методы скрининга, позволяющие проводить отбор пациентов с наиболее вероятным ответом на конкретный препарат или комбинацию препаратов, которые получили бы максимальную пользу от анти-VEGF-терапии.

ВЫВОДЫ

Ангиогенез играет важную роль в прогрессировании рака молочной железы. Повышенная экспрессия VEGF при раке молочной железы ассоциируется с плохим прогнозом показателей безрецидивной и общей выживаемости. Центральная роль, которую VEGF играет в ангиогенезе опухоли, делает этот фактор роста одной из важных мишеней противоопухолевой терапии. Учитывая существование других проангиогенных факторов в прогрессировании рака молочной железы, а также неоднородность экспрессии VEGF при раке молочной железы, указывают на целесообразность отбора пациентов для анти-VEGF-терапии. Противоопухолевые эффекты терапии моноклональными антителами к вазоэндотелиальному фактору роста способствуют подавлению образования новых кровеносных сосудов, этот вид терапии обладает способностью прямого разрушающего действия на опухолевые клетки и усиливает лечебные эффекты химио- и лучевой терапии. Таким образом, использование антиангиогенной терапии позволит улучшить результаты терапии метастатического рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bates D.O., Harper S.J. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors // *Vascul Pharmacol.* – 2003. – 39. – P. 225-37.
2. Brown L.F., Berse, Jackman R.W. et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer // *Hum Pathol* – 1995 – 26. – P. 86-91.
3. Brown L.F., Guidi A.J., Schnitt S.J. et al. Vascular stroma formation in carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastatic carcinoma of the breast // *Clin Cancer Res.* – 1999. – 5. – P. 1041-56.
4. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat Rev Cancer.* – 2003. – 3. – P. 401-10.
5. Chang Y.S., di Tomaso, McDonald D.M. et al. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – 97. – P. 14608-13.
6. Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease // *J Clin Oncol.* – 1999. – 17. – P. 2639-48.
7. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat Med.* – 2003. – 9. – P. 669-76.
8. Foekens J.A., Peters H.A., Grebenchtchikov N. et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer // *Cancer Res.* – 2001. – 61. – P. 5407-14.
9. Gerwins P., Skoldenberg E., Claesson- Welsh L. Function of fibroblast growth factor vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2000. – 34. – P. 185-94.
10. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // *The Oncologist.* – 2000. – 5(suppl 1). – P. 37-44.
11. Hlatky L., Hahnfeldt P., Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us // *J Natl Cancer Inst.* – 2002. – 94. – P. 883-93.
12. Harmey J.H., Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumour cells: implications for anti-angiogenic therapy // *Bioessays.* – 2002. – 24. – P. 280-3.
13. Ikeda E., Achen M.G., Breier G., Risau W. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells // *J Biol Chem.* – 1995. – 270. – P. 19761-6.
14. Karayiannakis A.J., Bolanaki H., Syrigos K.N. et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis // *Cancer Lett.* – 2003. – 194. – P. 119-24.
15. Lewis N.L., Meropol N.J. Development of new agents for the treatment of advanced colorectal cancer // *Clin. Colorectal Cancer.* – 2003. – 3. – P. 154-64.
16. Linderholm B., Lindh B., Beckman L. et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) and associations to first metastasis site in 1307 patients with primary breast cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 2001. – 20. – 4a.
17. Li C.Y., Shan S., Huang Q. et al. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis: evaluation via skin window chambers in rodent models // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – 92. – P. 143-7.
18. Menard S., Fortis S., Castiglioni F. et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer // *Oncology.* – 2001. – 61(suppl 2). – P. 67-72.
19. Neufeld G., Kessler O., Vasdasz Z., Gluzman-Poltorak Z. The contribution of proangiogenic factors to the progression of malignant disease. Role of vascular endothelial growth factor and its receptors // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2001. – 204. – P. 1-48.
20. Obermair A., Kurz C., Czerwenka K. et al. Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival // *Int J Cancer.* – 1995. – 62. – P. 126-31.
21. Pegram M.D., Reese D.M. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor // *Semin Oncol.* – 2002. – 29(suppl III). – P. 29-37.
22. Relf M., LeJeune S., Scott P.A. et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis // *Cancer Res.* – 1997. – 57. – P. 963-9.
23. Sledge G., Miller K. Angiogenesis and antiangiogenic therapy // *Curr Probl Cancer.* – 2002. – 26. – P. 1-60.
24. Sledge G., Miller K., Novotni W. et al. Phase II trial of single-agent rhuMAb VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) in patients with relapsed metastatic breast cancer // *Proc Fv Soc Clin Oncol.* – 2000. – 19(abstract 5C).
25. Sledge G.W. Jr. Vascular endothelial growth factor in breast cancer: biologic and therapeutic aspects // *Semin Oncol.* – 2002. – 29(suppl III). – P. 104-10.

26. Shibuya M., Yamaguchi S., Yamane A. et al. Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase (flt) closely related to the fms family // *Oncogene*. – 1990. – 5. – P. 519-24.
27. Suzuki K., Hayashi N., Miyamoto Y. et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma // *Cancer Res*. – 1996. – 56. – P. 3004-9.
28. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis // *Cell Struct Funct*. – 2001. – 26. – P. 25-35.
29. Toi M., Inada K., Suzuki H. et al. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression // *Breast Cancer Res Treat*. – 1995. – 36. – P. 193-204.
30. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2002. – 20. – P. 719-26.
31. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma // *N Eng J Med*. – 1991. – 324. – P. 1-8.

Поступила 09.11.2007.

УДК 616-006.81-092.9:615.849.12

*E.Yu. Grigorieva¹, E.Yu. Koldaeva¹, M.G. Naidenov¹, Yu.V. Stukalov¹, A.S. Mas'ko¹,
G.I. Borisov², N.T. Kuznetsov³, S.M. Lisovsky³, K.Yu. Zhizhin³*

NEUTRON CAPTURE THERAPY OF MURINE MELANOMA WITH USE OF KUMACKHOV'S LENSE

¹Russian N.N. Blokhin Cancer Research Centre RAMS, Moscow

²Russian research centre «Kurchatov's Institute», Moscow

³Kurnakov's Institute of general and inorganic chemistry, Moscow

ABSTRACT

They were studied the rate of tumour growth in C57Bl/6 mice bearing B16 melanoma and animal's survival at thermal neutron irradiation of tumour with application of Kumackhov's lense in combination with two novel boron carriers (K_1 , K_2). At K_1 administration the time of doubling tumour volume (T_d) was increased to 8–10 days against 3–4 days in control. At K_2 administration T_d was not differed from control values. Survival's increase of of treated animals was equal only 14 % in spite of high boron content in tumour at K_1 administration. At K_2 administration T_d was not differed from control values. Survival's increase of of treated animals was absent and boron content in tumour was low.

Key words: melanoma B16, Kumachov's lense, novel boron carriers.

*Е.Ю. Григорьева¹, Е.Ю. Колдаева¹, М.Г. Найденов¹, Ю.В. Стукалов¹, А.С. Масько¹,
Г.И. Борисов², Н.Т. Кузнецов³, С.М. Лисовский³, К.Ю. Жижин³*

НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ МЫШЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛИНЗЫ КУМАХОВА

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

²ФГУ Российский научный центр «Курчатовский Институт», Москва

³Институт общей и неорганической химии им. Курнакова, Москва

РЕЗЮМЕ

Были изучены скорость роста меланомы B16, привитой мышам линии C57BL, и продолжительность жизни животных при облучении опухоли тепловыми нейтронами с использованием линзы Кумахова в сочетании с препаратом ^{10}BSH и двумя новыми носителями бора (K_1 , K_2). Время дорастания опухоли до двойного объема (T_d) при НЗТ по сравнению с 3–4 днями в контроле увеличивалось до 8–10 дней при введении K_1 . При введении K_2 T_d не отличалось от контрольных значений. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) пролеченных животных составляло лишь 14 % при введении K_1 , несмотря на высокое содержание бора в опухоли на момент облучения.

Ключевые слова: меланома B16, линза Кумахова, новые носители бора.

ВВЕДЕНИЕ

НЗТ с использованием бора-10 – одно из перспективных направлений в лечении злокачественных новообразований человека. Освоение этого метода в медицинской практике позволит выйти на совершенно новый уровень избирательного разрушения опухолевых клеток без повреждения здоровых тканей.

В основе метода боронейтронозахватной терапии опухолей лежит поражающее действие продуктов ядерной реакции $^{10}\text{B}(n, \alpha, \gamma)^7\text{Li}$. Образующиеся в ре-

зультате реакции частицы – ядра гелия (альфа-частицы) и ядра отдачи лития-7 – обладают в тканях высокой линейной потерей энергии и небольшим суммарным пробегом (до 14 мкм), что соизмеримо с диаметром одной клетки.

Эта реакция представляет собой бинарную систему, каждый компонент которой – тепловые нейтроны и бор-10 – в отдельности не вызывают гибели опухолевых клеток, но их комбинация становится высоклетальной. Каждый компонент может быть введен

независимо от других при соблюдении одного условия: максимизировать радиационную дозу на опухоль и минимизировать ее на нормальные ткани в облучаемом объеме.

Практическое использование В-НЗТ для лечения злокачественных опухолей человека связано с решением целого комплекса научно-технических проблем.

Главные проблемы ^{10}B -нейтронозахватной терапии:

1. Создание борсодержащих препаратов, селективно доставляющих ^{10}B в клетки злокачественных опухолей, обеспечивающих оптимальную концентрацию и микрораспределение ^{10}B , которые остаются в них в течение необходимого для облучения времени.
2. Формирование терапевтических пучков нейтронов необходимой энергии, спектра и интенсивности.
3. Обеспечение адекватных методов планирования и контроля за проведением ^{10}B -НЗТ, позволяющих определять в реальном времени концентрацию бора в тканях, его макро- и микро- распределение, осуществлять точную микродозиметрию.
4. Оптимизация режимов облучения и введения препаратов применительно к конкретному пучку нейтронов на различных объектах.

Критерием отбора соединений в первичном скрининге служит совокупность признаков:

- ◆ ЛД₅₀ не ниже 25мкгВ/г или МПД не ниже 10 мкг В/г массы животного;
- ◆ абсолютная концентрация бора в опухолевой ткани > 10 мкг/г;
- ◆ градиент концентрации бора между опухолью и кровью, кожей, мышцами, а также нормальной тканью мозга (для опухолей мозга) > 1;
- ◆ задержка бора в опухолевой ткани в течение нескольких часов.

Формирование

терапевтических пучков нейтронов

Кроме того, для снижения общей радиационной травматичности НЗТ при облучении опухолей, особенно малого объема и метастазов, необходимо сформировать пучок тепловых нейтронов площадью не более 0,3 см². Геометрические системы коллимации дают расходящиеся пучки нейтронов на выходе из неё. Последние секции коллимирующей системы не обеспечивают достаточной защиты от быстрых нейтронов и жесткого фотонного излучения пучка, и сами являются источниками вторичных излучений. При уменьшении площади пучка парциальный вклад этих процессов в излучение формируемого пучка увеличивается.

Поскольку концентрация бора в опухолевой и нормальных тканях у разных пациентов и даже в опухолевом объеме одного пациента после введения борсодержащего препарата может варьировать в широких пределах, важным аспектом эффективного проведе-

ния В-НЗТ является наличие методов, способных обеспечить оптимальное индивидуальное планирование и контроль за ее проведением. Прежде всего необходимо знание абсолютной концентрации бора-10, его микрораспределения в процессе облучения, что позволит правильно выбрать время облучения, повысить точность дозиметрии и микродозиметрии, определяя тем самым успех В-НЗТ. Наилучшим образом этим требованиям удовлетворяет разработанный нами ранее метод нейтронно-радиационного анализа (НРА) по регистрации мгновенного гамма-излучения от нативных элементов биологической ткани и нейтронозахватного элемента по соотношению интенсивностей реакций $^{10}\text{B}(n,\alpha,\gamma)^7\text{Li}$ и $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$.

Наша работа демонстрирует попытки решения этих проблем:

1. Для формирования пучка нейтронов *de novo* использовали фокусирующую капиллярную нейтронно-оптическую систему (КНОС) в виде конической сборки. Данная модель КНОС представляет собой сборную гексагональную коническую систему из 85 цилиндрических монокапилляров в касательном горизонтальном экспериментальном канале №7 реактора ИР-8.(1)

2. Провели живой мониторинг содержания бора в опухоли в течение всего периода облучения.

3. Оценили терапевтическую эффективность 2 препаратов из нового класса соединений для НЗТ – липидных комплексов алкильного типа производных кллозоборат-аниона (К₁, К₂), содержащих 20 % В-10, в сравнении с отечественной лекарственной формой мономеркаптоундекагидродекабората натрия (BSH), содержащей 55 % В-10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали мышей-самцов С57Вl/6 с подкожно привитой меланомой В16. На 5-й день после прививки опухоли мышам (объем опухоли достигал 0,07 см³) внутрибрюшинно вводили испытуемые соединения в 0,2 мл физиологического раствора из расчета 150 мг бора на 1 кг массы тела для мономеркаптоундекагидродекабората натрия (BSH) и 25 мг бора на 1 кг массы тела для липидных комплексов алкильного типа производных кллозоборат-аниона (К₁, К₂). Через 6 ч для BSH и через 24 ч для К₁, К₂ после введения препарата животных опухоленосителей без анестезии помещали в тефлонную клетку, специально сконструированную нами для этих целей, которая ограничивала движение животных, но не препятствовала физиологическим отправлениям и приему пищи.

Лапку, несущую опухоль, оттягивали, фиксировали и в течение 15 ч локально облучали опухоль на горизонтальном, касательном к активной зоне канале реактора ИР-8 РНЦ «Курчатовский институт». Для формирования геометрии и спектрального состава пучка нейтронов использовали модель капиллярной нейтронно-оптической системы (КНОС) [3]. Канал оснащен комплексом оборудования для инструмен-

Таблица 1

Характеристики капиллярной нейтронно-оптической системы (КНОС), установленной на касательном горизонтальном экспериментальном канале №7 реактора ИР-8

Плотность потока тепловых нейтронов на бериллиевом рассеивателе	$2,15 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ МВт}^{-1}$
Парциальный вклад надтепловых нейтронов в полный нейтронный спектр пучка	0,29
Площадь фокального пятна КНОС	$0,28 \text{ см}^2$
Фокусное расстояние КНОС	108 см
Флюенс тепловых нейтронов в фокусном пятне КНОС	$3,6 \cdot 10^6 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1} \text{ МВт}^{-1}$
Трансмиссия КНОС	0,66
Парциальный вклад надтепловых нейтронов в фокусе КНОС	0,22

тального элементного анализа и медико-биологических исследований. В течение всего периода облучения контролировали содержание бора в опухоли при помощи метода нейтронно-радиационного анализа [1; 2]. Для этого регистрировали мгновенное гамма-излучение с помощью полупроводникового детектора (ППД) из сверхчистого германия, расположенного непосредственно под образцом в защите из свинца и борированного полиэтилена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены характеристики капиллярной нейтронно-оптической системы (КНОС).

Следует отметить, что при полном использовании горизонтального экспериментального канала (ГЭК) №7 для НЗТ возможно увеличение флюенса нейтронов в фокусе КНОС в 15 раз.

По данным НРА максимальный уровень бора в опухоли (12 мкг/г ткани) достигался через 1ч после введения BSH и к 6 ч снижался, оставаясь далее почти неизменным до 48 ч. При этом происходило быстрое выведение препарата из прилежащих к опухоли тканей, кроме кожи. В результате в интервале 12–48 ч после введения BSH мы имели необходимый для проведения БНЗТ градиент концентраций опухоль/кровь, опухоль/прилежащие ткани. Достаточный для проведения БНЗТ уровень бора в опухоли после введения K_1 , K_2 достигался к 24 ч и сохранялся в течение 15 ч.

В табл. 2 представлены усредненные данные (по 3 животным на препарат), полученные во время их облучения на реакторе.

Покомпонентная дозиметрия производилась по мгновенному гамма-излучению, возникающему при взаимодействии тепловых нейтронов с нуклидами биологической ткани.

Следует отметить, что суммарная поглощенная доза в опухоли определялась по трем основным реакциям и составила 95–97 % (табл. 3).

Характеристики опухолевого роста

В течение всего эксперимента ежедневно измеряли 3 взаимно перпендикулярных диаметра опухоли и, принимая форму опухолей эллипсоидной, вычисляли их объем.

Для каждой временной точки t объем опухоли (V_t) нормализовали к ее объему на момент облучения (V_0) и строили кривые V_t/V_0 в зависимости от t (время от начала облучения) для каждой дозы D и для каждого отдельного животного с соответствующим ему контролем ($D=0$). По этим кривым вычисляли следующие параметры: время задержки роста опухоли (T_z) и время дорастания опухоли до двойного объема (T_d).

Полученные данные в дальнейшем можно использовать для расчетов относительной биологической эффективности (ОБЭ).

Таблица 2

Примеры облучения мышей с перевитой меланомой В16 тепловыми нейтронами с использованием капиллярной фокусирующей системы

Препарат В-10	K_1	K_2	BSH
Поглощенная доза в опухоли от реакции на В-10, Гр	1,76	0,94	1,23
Поглощенная доза в опухоли от реакции на N, Гр	0,42	0,65	0,79
Поглощенная доза в опухоли от реакции на Н, Гр	0,45	0,42	0,36
Суммарная поглощенная доза в опухоли, Гр	2,63	2,0	2,38
Концентрация В-10 в опухоли на начало облучения, мкг /г	11,3	5,3	8,3
Концентрация В-10 в опухоли в конце облучения, мкг/г	9,9	4,1	7

Таблица 3

Ядерные реакции, дающие основной вклад в поглощенную дозу при взаимодействии тепловых нейтронов с нуклидами биологической ткани

$^1\text{H} (n,\gamma)^2\text{H}$	2223 кэВ	0,332 барн
$^{14}\text{N} (n,p)^{14}\text{C}$	620 кэВ	1,7 барн
$^{10}\text{B} (n,\alpha)^7\text{Li}$	2300 кэВ	4010 барн

Время дорастания опухоли до двойного объема (Тд) при НЗТ по сравнению с 3–4 днями в контроле увеличивалось до 14–15 дней при введении BSH и до 8–10 дней при введении ЛП1. При введении ЛП2 Тд не отличалось от контрольных значений.

Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) пролеченных животных составило 57 % при введении BSH и лишь 14 % при введении К₁, несмотря на то, что коэффициент накопления бора у К₁ выше, чем у BSH. Связано это с токсическим побочным действием препарата (у мышей при вскрытии отмечали выраженные признаки энтеро- и гепатотоксичности). При введении К₂ УПЖ не отмечали.

ВЫВОДЫ

1. Капиллярная нейтронно-оптическая система (КНОС), установленная на касательном горизонтальном экспериментальном канале №7 реактора ИР-8, позволяет:

- ◆ подводить пучок тепловых нейтронов непосредственно к зоне облучения и за счет этого снижать лучевые нагрузки на прилегающие к опухоли ткани;
- ◆ проводить облучение малой зоны (не более 0,3 см²).
- ◆ 2. Метод нейтронно-радиационного анализа позволил контролировать содержание бора в опухоли в течение всего процесса облучения, не прерывая его и не травмируя животное.
- ◆ 3. Исследование борсодержащих препаратов для НЗТ на мышах-самцах C57Bl/6 с подкожно привитой меланомой B16 при использовании нейтронной капиллярной оптики показало:
- ◆ при введении BSH время дорастания опухоли до двойного объема (Тд) увеличивалось до 14–15 дней по сравнению с 3–4 днями в контроле, увеличение продолжительности жизни (УПЖ) пролеченных животных составляло 57 %. Концентрация бора в опухоли на момент облучения составляла 8,3 мкг ¹⁰B на 1 г ткани. Эти результаты превосходят полученные ранее при облучении с использованием геометрических систем коллимации [4; 5];
- ◆ при введении К₁ время дорастания опухоли до двойного объема (Тд) увеличивалось до 8–10 дней по сравнению с 3–4 днями в контроле,

увеличение продолжительности жизни (УПЖ) пролеченных животных составляло 14%. Концентрация бора в опухоли на момент облучения была в 1,4 раза выше по сравнению с BSH. Препарат К₁ является перспективным для проведения НЗТ, но нуждается в доработке для снятия побочных токсических эффектов;

- ◆ при введении К₂ время дорастания опухоли до двойного объема (Тд) не отличалось от контрольных значений, увеличения продолжительности жизни (УПЖ) не отмечалось.

Концентрация бора в опухоли на момент облучения была в 1,6 раза ниже по сравнению с BSH. Препарат К₂ не является перспективным для проведения НЗТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов Г.И., Найденов М.Г. Способ непосредственного контроля тканевой и эквивалентной дозы тепловых нейтронов. Авт.свид. – N 1259198. – рег. в Гос.реестре изобретений СССР, 22.05 1986.
2. Borisov G.I. Prompt Gamma-Ray Spectrometry in Remote-Sensing Neutron // Soviet Atomic Energy. Plenum Publishing Corporation. – 1986. – 60(5). – P. 401–5.
3. Borisov G.I. and Kumakhov M.A. Using One Reflection Neutron Optics System for Tailoring High Flux Neutron Beams //Joint Meeting on Neutron Optics and Detectors. – 12–16 Jan. 2004. – Tokyo, Japan, Abstract Book. – P. 103.
4. Spryshkova R., Naidenov M., Borisov G. et al. Biological efficacy of thermal neutrons using Na₂¹⁰B₁₂H₁₁SH studied in vivo on B-16 mouse melanoma // Strahlentherapie und Onkologie. – 1989. – Band 165. – Heft 2/3. – P. 213–5.
5. Spryshkova R.A., Grigorieva E.Yu, Naidenov M.G., Borisov G.I. Biological efficacy of BSH-thermal neutron irradiation estimated with different methods on the model of B16 melanoma // Advances in Neutron Capture Therapy. – Chemistry and Biology. – Eds. B.Larsson, J.Crawford, R.Weinreich. – 1997. – Vol. 2. – P. 563–7/

Поступила 08.11.2006.

УДК 616.5-006.699:615.37

A.U. Panova, N.A. Ognerubov

CONTEMPORARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PRIMARY MULTIPLE SKIN CANCER

¹Regional Clinic Oncology Dispansery, Voronezh

ABSTRACT

The article presents the result of treatment patients with primary multiple skin cancer through low doses x-ray therapy with local chemotherapy of glycyphonic ointment or intratissue administration reaferon. Clinical cure was achieved in all cases. The treatment procedure developed by the authors.

Key words: primary multiple skin cancer, reaferonotherapy, glycyphonic ointment.

А.Ю. Панова¹, Н.А. Огнерубов²

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА КОЖИ

¹Областной клинический онкологический диспансер, Воронеж²Медсанчасть № 97 КБХА, Воронеж

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты лечения первично-множественного рака кожи с помощью комбинации сниженных доз рентгенотерапии и местной химиотерапии глицифоновой мазью или внутритканевым введением реаферона. Во всех случаях достигнуто клиническое излечение. Приведенная методика разработана авторами.

Ключевые слова: первично-множественный рак кожи, реаферонотерапия, глицифоновая мазь.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост заболеваемости раком кожи. Как отмечают многие авторы [9; 12; 13; 14; 15; 16], это приобретает эпидемический характер, причем участились случаи первично-множественного рака кожи, встречающегося в 10–22 % случаев. [1; 3; 6; 8; 10]. В Воронежской области заболеваемость первично-множественным раком кожи за последние 5 лет увеличилась в 5 раз, составляя 9,97 на 100000 населения в 2002 г. и 50,1 на 100000 населения в 2006 г.

На сегодняшний день для лечения рака кожи предложено много методов, таких, как короткодистанционная рентгенотерапия, криотерапия, хирургическое лечение (включая микрографическую хирургию по Mohs), иммунотерапия, местная химиотерапия, лазеротерапия и фотодинамическая терапия. Несмотря на разнообразие методов, ни один из них не дает 100% излечения. Вероятность развития рецидивов в течение 3 лет по окончании лечения состав-

ляет от 8,4 до 48 % [4; 5; 9; 10]. Высокая частота рецидивирования связана с биологическими особенностями опухоли, в частности, с тем, что ее реальные границы превышают видимые. Именно этот факт не позволяет адекватно подобрать площадь для проведения специальной терапии. Наличие большого количества опухолевых очагов ограничивает возможности применения существующих методов лечения. Например, традиционно применяемая короткодистанционная рентгенотерапия увеличивает лучевую нагрузку на организм и повышает риск развития стохастических эффектов, выражающихся в нестабильности генома, повышая тем самым риск развития вторичных опухолей [11]. Кроме того, она приводит к формированию косметических недостатков в виде де- и гиперпигментированных рубцов, появлении телеангиоэктазий и атрофии дермы, что ухудшает качество жизни больных [2; 7].

Таким образом, постоянный рост заболеваемости первично-множественным раком кожи, отсутствие

высокоэффективных методов обуславливает разработку новых методов терапии, позволяющих существенно снизить частоту развития местных рецидивов, одномоментно пролечить большее количество очагов, а также улучшить косметические результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 200 больных первично-множественным раком кожи (302 очага). У всех пациентов цитологически диагностирован базальноклеточный рак. Возраст больных колеблется от 35 до 85 лет, медиана – 75 лет.

Для терапии основной группы – 100 больных (152 очага) – использовались комбинированные методы лечения, заключающиеся в последовательном применении местной химиотерапии глицифоновой мазью и сниженных доз короткодистанционной рентгенотерапии, а также внутритканевые инъекции реаферона с последующим облучением сниженными дозами. Контрольную группу составляли 100 пациентов (150 очагов), получающих традиционную короткодистанционную рентгенотерапию в монорежиме до радикальных доз.

Доза при комбинированных методах была снижена почти в 2 раза.

При отсутствии четких границ опухоли лечение начинали с нанесения тонкого слоя глицифоновой мази 1 раз в день, которая способствовала выявлению реальных границ опухоли (7–10 аппликаций) с последующей короткодистанционной рентгенотерапией сниженными дозами; суммарная очаговая доза (СОД) = 31–45 Гр, ВДФ 40–50 ЕД за 6–10 фракций.

При выраженном инфильтрационном вале, когда толщина краев значительно превышала толщину опухоли в центре, лечение начинали с короткодистанционной рентгенотерапии аналогичными дозами с последующими аппликациями глицифоновой мазью ежедневно, 1 раз в день (8–10 аппликаций).

В случаях рецидива опухоли или после нерадикального оперативного лечения больным интратуморально вводился реаферон по 3 000 000 МЕ, разведенный в 1 мл воды для инъекций 1 раз в день, каждые 5 дней, курсом, состоящим из 5 инъекций с последующей короткодистанционной рентгенотерапией сниженными дозами.

Для лечения пациентов контрольной группы применялась короткодистанционная рентгенотерапия (КДР) в режиме традиционного фракционирования. При планировании терапии данной группы больных мы использовали от 71 до 104 Ед ВДФ. Суммарные очаговые дозы находились в диапазоне от 49 до 87 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучены особенности клинического течения регрессии опухолей в зависимости от комбинации лечебных агентов. В группе комбинированного лечения, где отмечались нечеткие границы опухолевого очага, глицифоновая мазь в 100 % случаев позволила определить край опухоли, который отличался от первоначальных видимых границ очага. Реальные границы превышали видимые на 0,5–1,0 см, что позволило в дальнейшем адекватно подобрать площадь облучения (рис. 1 и 2). Вследствие воздействия короткодистанционной рентгенотерапии как первого этапа комбинированного лечения приподнятые края опухоли уплощались за счет уменьшения инфильтрации подлежащих тканей. По окончании лучевой терапии на остаточную опухоль наносили глицифоновую мазь. После аппликаций ею (8–10 процедур) происходила дальнейшая регрессия опухоли, появлялись эрозии (рис. 3 и 4).

Для комбинированной терапии с использованием внутритканевых инъекций реаферона и короткодистанционной рентгенотерапии характерна регрессия опухоли с явлениями крупноглубочатого шелушения на ее поверхности без образования эрозий.



Рис. 1. Больная Б. до лечения



Рис. 2. Та же больная после местной химиотерапии глицифоновой мазью



Рис.3. Больная Д. до лечения



Рис. 4. Та же больная по окончании лечения

Эффективность методов лечения первично-множественного рака кожи оценивалась по длительности лучевых реакций по завершении терапии. Ее продолжительность сравнивалась с лучевыми реакциями после лечения традиционным методом – короткодистанционной рентгенотерапией (см. таблицу). Согласно полученным данным начальные проявления лучевой эритемы во всех исследуемых группах отмечались на 12–14-й день от начала лечения. Длительность стойкой лучевой эритемы при комбинированном лечении оказалась достоверно меньшей ($p<0,01$), чем при короткодистанционной рентгенотерапии в самостоятельном варианте. Явления влажного эпидермита и кровоточивости также оказались достоверно меньшими ($p<0,01$) при комбинированном лечении.

Также оценивалась степень проявления лучевой эритемы при комбинированных методах (от слабой до выраженной). Так через 2 нед по окончании лечения выраженная лучевая эритема при комбинированных методах развивалась в 3,9 % наблюдений, а при короткодистанционной рентгенотерапии – в 94,7 % ($p<0,01$).

Экссудативный эпидермит развивался в контрольной группе через 2 нед по окончании лечения в 96,7 %

случаев, при использовании комбинированного лечения он наблюдался в 26,3 % через неделю по окончании лечения, и к концу 2-й нед клинические проявления его сохранились лишь в 3,3 % наблюдений ($p<0,01$).

Для оценки косметического эффекта нами использовалась классификация постлучевых рубцов, учитывающая состояние структуры кожи, пигментации и состояние сосудистой сети в области облучения.

Согласно данной классификации рубец считается хорошим, если сохранена структура кожи и зона облучения практически не отличается от окружающих нормальных тканей, нет признаков атрофии и не изменен сосудистый рисунок; удовлетворительным – кожа в зоне облучения истончена, структура и пигментация ее частично потеряны, сосудистый рисунок отсутствует; неудовлетворительным – структура кожи потеряна, произошла деформация кожи за счет атрофии дермы и возникновения телеангиоэктазий.

Косметический эффект оценивался ежемесячно на протяжении 6–8 мес после окончания лечения. По истечении данного времени регистрировался конечный результат (рис. 5–8).

Длительность лучевых реакций при различных методах лечения первично-множественного базально-клеточного рака кожи (дни)

Критерии лучевой реакции	Длительность реакции				Р
	КДР + Глицифоновая мазь	Глицифоновая мазь + КДР	Реаферон + КДР	КДР	
Начало эритемы от 1-го сеанса	13,48±4,3	12,8±3,6	12,01±4,6	14,12±5,2	$p=0,96$
Стойкая лучевая эритема	15,8±2,2	16,1±2,3	10,4±2,4	24,6±6,3	$p<0,01$
Экссудативный эпидермит	5,4±2,3	7,5±4,4	4±1,2	15,4±7,5	$p<0,01$
Кровоточивость	5,95±3,8	5,1±3,2	3,79±2,8	10,04±8,2	$p<0,01$



Рис. 5. Больная Н. до лечения



Рис. 6. Та же больная после комбинированного лечения. Хороший косметический эффект

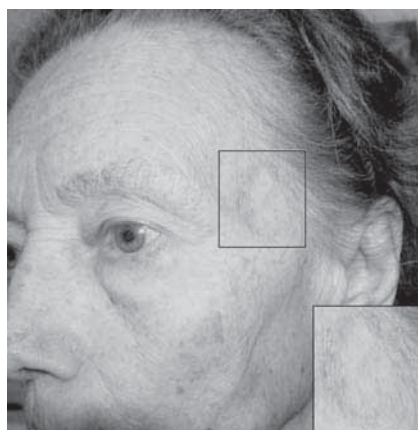


Рис. 7. Больная Г. Состояние после комбинированного лечения. Удовлетворительный косметический результат



Рис. 8. Больная К. Состояние после короткодистанционной рентгенотерапии. Неудовлетворительный косметический результат

Косметически хорошие рубцы были получены в 70,1 % наблюдений в группе с применением комбинированного лечения и в 26,3 % случаев при использовании только лучевой терапии. Удовлетворительные постлучевые рубцы отмечались в 23,8 % случаев при различных вариантах комбинированного лечения, в 38 % наблюдений при короткодистанционной рентгенотерапии в самостоятельном варианте ($p < 0,05$). Неудовлетворительные рубцы достоверно чаще (в 5,9 раз) формировались при короткодистанционной рентгенотерапии в монорежиме ($p < 0,01$).

Нами изучены отдаленные результаты лечения больных первично-множественным раком кожи при различных вариантах комбинированной терапии. В

группе комбинированного лечения рецидивы заболевания выявлены у 5 больных (3,3 %), а при традиционной короткодистанционной рентгенотерапии – у 13 (8,7 %) ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированные методы могут применяться для лечения первично-множественного базальноклеточного рака кожи. Комбинация и последовательность применения терапевтических компонентов обусловлена характером опухоли. Комбинированные методы позволяют уменьшить длительность и остроту проявлений лучевых реакций, увеличить безрецидивную вы-

живаемость, а также улучшить косметические эффекты и уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани, окружающие опухоль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко И.С., Важенин А.В., Кондратьев Л.Н. О первично-множественном раке кожи // Клиническая медицина. – 1991. – № 6. – С. 89-91.
2. Ветлова Е.Р. Мультифракционирование дозы излучения при короткодистанционной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи: Дис. ... канд. мед. наук; М. РОНЦ им Блохина РАМН. – М., 2005. – 142 с.
3. Гараев Р.С., Гилаев А.В., Студенцова И.А. Эффективность глицифоновой мази при лечении рецидивов карцином кожи головы и шеи // Тез. Докладов III Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1996. – С. 99.
4. Давыдова И.Л. Культура клеток кожи в дифференциальной диагностике базальноклеточного рака и его лечения: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 166 с.
5. Ежова М.Н. Современные методы терапии различных форм базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней – 1998. – № 2. – С. 8–12.
6. Заболотская Е.Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в условиях индустриального центра: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Башкир. гос. мед. Университет. – Уфа, 2003. – 16 с.
7. Огнерубов Н.А., Ветлова Е.Р. Применение модели ВДФ при короткодистанционной рентгенотерапии рака кожи // «Науч.-техн. прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии»: мат. конф. посвященной 80- летию Рос. науч. центра рентгенрадиологии МЗ РФ. – М., 2004. – С. 168-9.
8. Писклакова Т.П. Современные подходы к лечению и диспансерному наблюдению больных базально-клеточным раком кожи // Новые технологии в дерматовенерологии: мат. конференции посвященной 55-летию дерматовенерологической службы Челябинской обл. – 2001. – С. 159-60.
9. Снарская Е.С. Молочков В.А. Базалиома – М.: Медицина, 2003. – 136 с.
10. Сухова Т.Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 151 с.
11. Цыб А.Ф. Радиация и патология : учеб. пособие. – М.: Высш. шк., 2005. – 341 с.
12. Christenson L.J. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years // JAMA. – 2005. – 294(6). – P. 681-90.
13. Demers A.A. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – 53(2). – P.320-8.
14. Ohtsuka H., Nagamatsu S. Changing trends in the number of deaths from nonmelanoma skin cancer in Japan, 1955-2000 // Dermatology. – 2005. – 210(3). – P. 206-10.
15. Sabatini M.M. Skin cancer: the silent pandemic // Dermatol. Nuss. – 1995. – 7(1). – P. 45-50.
16. Vucic M. Distribution of malignant skin tumors in hospital cancer registry in two periods: Repot. Joint Meeting the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and 11. Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onko-logie (ADO) // H+G. – 2001. – 76(9). – P. 523.

Поступила 15.10.2007.

УДК 618.19-006.6-033.2:615.227.3.015.2

E.B. Pefti, I.S. Davidenko, O.A. Goncharova, O.P. Burdik

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT COMBINATIONS IN I LINE THERAPY OF METASTATIC BREAST CANCER

Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnodar

ABSTRACT

The question of choosing the optimal combination of anti-cancer drugs in the 1st line therapy of metastatic breast cancer is of high importance. The results of the comparative analysis of several regimen combinations showed a higher clinical effect in the group with taxotere and doxorubicin.

Key words: metastatic breast cancer, combination of chemotherapeutic drugs taxotere+doxorubicin, paclitaxel+doxorubicin, navelbin+doxorubicin, CAF.

Е.Б. Пепти, И.С. Давиденко, О.А. Гончарова, О.П. Бурдик

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ В ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Краевой клинический онкологический диспансер, Краснодар

РЕЗЮМЕ

В настоящее время актуален вопрос о целесообразности выбора оптимальной комбинации противоопухолевых препаратов в терапии 1-й линии метастатического рака молочной железы. В проведенном нами сравнительном анализе нескольких комбинированных режимов больший клинический эффект наблюдался в группе таксо-тер и доксорубицин.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, комбинации химиопрепаратов таксо-тер+доксорубицин, паклитаксел+доксорубицин, навельбин+доксорубицин, CAF.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Высокие показатели наблюдаются и в Краснодарском крае. Так заболеваемость раком молочной железы в крае в 2006 г. составила 62,5 на 100 тыс. населения, а смертность – 31,3 на 100 тыс. населения.

При этом впервые установленный метастатический рак молочной железы был выявлен у 9,9 % женщин [1].

В последние годы достигнут заметный прогресс в лечении данной патологии. Появление новых цитостатических препаратов, а также таргетной терапии позволили увеличить длительность ремиссии и выживаемость пациенток. Результаты многочисленных исследований доказывают, что максимальную эффективность в терапии метастатического рака молочной

железы проявляют комбинации на основе таксанов, гемцитабина, винорельбина в сочетании с антрациклинами. При этом эффективность винорельбина, паклитаксела и доцетаксела в комбинации с антрациклинами (доксорубицин/эпирубицин) составляет 46–68 %, а медиана выживаемости – от 13 до 23 мес, что в некоторых случаях превышает эффективность стандартных комбинаций FAC/FEC [2–8]. Актуальность применения данных комбинаций сохраняется и в настоящее время в практической онкологии. Вопрос о выборе оптимальной схемы в качестве стандартной для терапии 1-й линии метастатического рака молочной железы остается открытым.

С целью оценки целесообразности применения той или иной комбинации нами проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности схем таксо-тер+доксорубицин, паклитаксел+доксорубицин, навельбин+доксорубицин и CAF в терапии 1-й линии у боль-

ных метастатическим раком молочной железы, проходивших лечение в онкологическом диспансере г. Краснодара в 1998-2006 гг. Паклитаксел представлен различными дженерическими препаратами, из них практически в 70 % использован интаксел (препарат, производимый фармацевтической компанией «Дабур»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение получили 140 больных метастатическим раком молочной железы (4 группы). 1-я – 35 человек – получала лечение по схеме TAD (таксотер 75мг/м² в/в, доксорубин 50 мг/м² в/в, в 1 день, интервал 21 день), 2-я – 40 пациенток – по схеме CAF (циклофосфан 500 мг/м² в/в, доксорубин 50 мг/м² в/в, 5-фторурацил 500 мг/м² в/в, 1 день, интервал 21 день), 3-я – 30 человек – по схеме Nav/Dox (навельбин 25мг/м² в/в 1-й, 8-й дни, доксорубин 50 мг/м² в/в, в 1-й день, каждый 21-й день), 4-я – РА (паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 ч, доксорубин 50 мг/м² в/в, в 1-й день, интервал 21 день). Более 70 % пациенток получили 6 курсов терапии в каждой группе.

Практически 60 % больных во всех группах находились в удовлетворительном состоянии по шкале ECOG(0-1). У пациенток каждой из исследуемых групп наблюдался распространенный метастатический процесс. Более половины больных имели метастазы в печень и легкие. Более 2-х метастатических очагов имели 70 % пациенток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наименьший ответ на лечение (общий эффект) наблюдался в группе CAF (37,5 %), максимальный (68,6 %) – в группе TAD, высокий (>60 %) – в 2 остальных группах (табл. 1).

Эффективность комбинаций для различных локализаций также была различна. Наибольший эффект при метастазах в печень (64,2 %) и легкие (75 %) наблюдался в группе с таксотером. Практически одинаково эффективны при метастазах в периферические лимфоузлы, мягкие ткани оказались комбинации TAD и Nav/Dox. Для метастазов в кости отмечена невысокая эффективность всех комбинаций, хотя все же лучший ответ наблюдался в группе пациентов, полу-

чивших лечение по схемам CAF (21,4 %) (табл. 2).

В результате наблюдения выявлено, что все комбинации препаратов обладали умеренной токсичностью. Гематологическая токсичность немного чаще встречалась в группе TAD. Гастроэнтерологическая токсичность была более выражена в группе CAF, кардиологическая – также отмечена в легкой или умеренной степени в виде тахикардии, повышения артериального давления в небольшом количестве во всех группах. Нейротоксичность, характерная для паклитаксела и доцетаксела, наблюдалась более, чем в 30 % циклов, в виде парестезий, болей в мышцах и запорах (табл. 3).

ВЫВОДЫ

Сравнительный анализ показал, что наиболее эффективна комбинация таксотер+доксорубин, общий эффект составил 68,6 %, при этом она обладает умеренной токсичностью и может быть рекомендована в 1-й линии терапии у пациенток с метастазами в печень, легкие, лимфоузлы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пепти Е.Б., Тесленко Л.Г., Воронова О.А., Цокур И.В.* Онкологическая служба Краснодарского края (2001-2006). – Информационно-аналитические материалы. – Изд.7. – С. 233–253.
2. *Bonnetterre Y., Dieras V. et al.* Epirubicin/ docetaxel vs 5FU/ epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combination as first line chemotherapy with metastatic breast cancer // Breast cancer Res.Treatl. – 2001. – 69. – P. 215.
3. *Nabholtz Y., Paterson A.* A phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patient with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. – 2001. – 20. – Abs. 83.
4. *Luck H.J., Thomssen C., Untch M. et al.* Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer (ABC): epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast cancer Group // Proc ASCO. – 2000. – 19(73a). – Abs. 280.

Таблица 1

Сравнительная оценка клинического эффекта в исследуемых группах

Оценка клинического эффекта	TAD(1) n=35			CAF(2) n=40		Nav/Dox(3) n=30				PA(4) n=35				
	Абс. число	%	P2-1	Абс. число	%	Абс. число	%	P2-3	P1-3	Абс. Число	%	P2-4	P1-4	P3-4
ОЭ	24	68,6	<0,02	15	37,5	18	60	>0,1	>0,5	22	62,8	<0,2	>0,5	>0,5
ПР	11	31,5	<0,02	4	10	7	23,3	>0,1	>0,5	10	28,5	<0,02	>0,5	>0,5
ЧР	13	37,2	>0,5	11	27,5	11	36,6	>0,5	>0,5	12	34,2	>0,5	>0,5	>0,5
СП	5	14,4	>0,02	15	37,5	7	23,3	>0,5	>0,25	6	17,2	>0,05	>0,5	>0,5
ПП	6	17,2	<0,25	10	25	5	16,6	>0,25	>0,5	7	20	>0,5	>0,5	>0,5

Таблица 2

Сравнение эффективности исследуемых комбинаций при различных клинических проявлениях РМЖ.

Локали- зация ме- тастазов	TAD(1) n=28			CAF(c)		Nav/Dox(2)				PA(3)				
	ОЭ/ПЭ, Абс. число	ОЭ/ПЭ, %	Pc-1	ОЭ/ПЭ, Абс. число	ОЭ/ПЭ, %	ОЭ/ПЭ, Абс. Число	ОЭ/ПЭ, %	Pc-2	P1-2	ОЭ/ПЭ, Абс. число	ОЭ/ПЭ, %	Pc-3	P1-3	P2-3
Кожа	2/1	66,6 /33,3	<0,05	1/0	25 /0	2/1	66,6 /33,3	<0,05	>0,5	2/1	40 /20	>0,05	>0,5	>0,5
Лимфоуз- лы	8/7	80 /70	>0,25	5/2	41,6 /16,6	9/6	81,8 /54,5	>0,25	>0,5	6/2	54,5 /18,1	>0,5	>0,5	>0,5
Легкие	12/7	75 /43,8	>0,5	8/4	42,1 /21,1	7/3	46,6 /20	>0,5	>0,5	11/6	64,7 /35,2	>0,25	>0,5	>0,5
Печень	9/6	64,2 /42,8	>0,5	7/4	46,8 /26,8	6/4	54,5 /36,3	>0,5	>0,5	9/5	60 /30	>0,5	>0,5	>0,5
Мягкие ткани	0	0	>0,5	0/0	0 /0	1/0	33,3 /0	<0,05	<0,05	1/0	50 /0	<0,05	<0,05	>0,5
Кости	1/0	14,2 /0	<0,05	3/0	21,4 /0	1/0	14,2 /0	>0,05	>0,5	1/0	12,5 /0	>0,5	>0,5	>0,5
Молочная железа	11/4	78,5 /36,3	>0,5	11/4	73,3 /28,5	9/2	75 /16,6	>0,25	>0,5	9/4	75 /33,3	>0,5	>0,5	>0,5

Таблица 3

Токсичность комбинаций

Вид	TAD, %	CAF, %	Nav/Dox, %	PA, %
Анемия	40,7(12,8)	34,9(16,2)	33,1(14,3)	41,8(17,6)
Лейкопения	99,3(47,4)	97,5(41,8)	95(46,8)	94,5(40,1)
Нейтропения	95,3(48,9)	88,6(47,2)	90,6(46,2)	94,2(48,4)
Фебрильная нейтропения	3,6	2,4	1,3	3
Тромбоцитопения	7,1	5,9	4,3	5,2
Рвота	58,3(1,1)	80,7(1,4)	49,3(0,6)	55,9(0,9)
Диарея	16,4(1)	28,5(3,4)	15,6(0,6)	18,5((0,8)
Стоматит	12,3 (2,5)	14,2(3,4)	7,5(0,6)	11,8(3)
Запоры	8,2(1,5)	7,3(0,4)	15,6(3,1)	9,2(1,3)
Парестезии	30,9(1)	2,4	30(0,6)	32,5(0,8)
Флебиты	29,3(1,5)	9,8	38,7(6,2)	25,5(0,8)

5. Carmichael J. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide(EC) vs epirubicin and Taxol(ET) in first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBS) // Proc ASCO. – 2001. – 20(22a). – Abs. 84.
6. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A. et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorourasil, doxorubicin, and cyclophosphamide. Supplement Cancer Control 27 first-line therapy for women with metastatic breast cancer; final results of a randomized phase III multicentral trial // J Clin. Oncol. – 2002 – 9(2).

7. Biganzoli L., Cufer T. Doxorubicin (A)/Taxol (T) versus doxorubicin/ cyclophosphamide (C) as as first line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC): a phase III study // Proc ASCO. – 2000. -19(73a). – Abs. 291.
8. Namer M., Soler-Micherl P., Turpin F. et. al. Prospective randomized study comparing mitoxantron and vinorelbine with fluorouracil, epirubicin or adriamycin and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. – 1997. – 16. – Abs. 520.

Поступила 12.10.2006.

УДК 616.329/.33-006.6-036.22(571.15)

*A.F. Lazarev, Ya.N. Shoyhet, V.P. Nechunaev, A.U. Panasjan, V.P. Tsyvkina***Epidemiology of cardioesophageal cancer and stomach cancer in Altay region***Altay Affiliation of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS,
Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul***ABSTRACT**

The article summarizes analytical results of morbidity and mortality of stomach cancer and cardioesophageal cancer in Altay region in comparison with Russian indices since 1990 to 2005. Downtrend of morbidity is registered – morbidity was reduced on 10.000 (16 %) since 1990. At the same time specific increase of cardioesophageal cancer is registered including Altay region. Morbidity of cardioesophageal cancer is increased twice in Altay region. Different types of adenocarcinoma dominated (92 %). Independently of tumor types low-grade differentiated types prevailed. Stomach cancer comes first (16,3 %) in mortality structure in Russia and this problem keep topicality.

Key words: cardioesophageal cancer, stomach cancer, *Helicobacter pylori*.

*А.Ф. Лазарев, Я.Н. Шойхет, В.П. Нечунаев, А.У. Панасьян, В.П. Цивкина***ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА
И РАКА ЖЕЛУДКА В АЛТАЙСКОМ КРАЕ***Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Барнаул
ГУЗ "Алтайский краевой онкологический диспансер", Барнаул***РЕЗЮМЕ**

Проанализированы данные заболеваемости и смертности рака желудка (РЖ) и кардии в Алтайском крае в сравнении с российскими показателями с 1980 по 2005 гг. Отмечена тенденция к снижению заболеваемости в РФ – с 1990 г. снизилась на 10 тысяч (16 %). Вместе с тем в последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны. В Алтайском крае также зарегистрирована тенденция роста кардиоэзофагеального рака (КЭР), заболеваемость за последнее десятилетие выросла в 2 раза. Преимущественно наблюдались различные варианты аденокарциномы, которые составили 92 % опухолей. Независимо от типа опухолей доминируют низкодифференцированные варианты. Эта проблема остается актуальной и сегодня, в структуре смертности РЖ занимает 1-е место (16,3 %) в РФ.

Ключевые слова: кардиоэзофагеальный рак, рак желудка, *Helicobacter pylori*.

В Алтайском крае заболеваемость злокачественными образованиями выше, чем в соседних регионах и составила в 2006 г. 389,1 на 100 тыс. населения («грубый» показатель). Прирост «грубого» показателя - 3,2. В сравнении с РФ заболеваемость в 2005 г. составила 330,5 («грубый» показатель) [16]. Рост заболеваемости связан с более интенсивным техногенным загрязнением окружающей среды в Алтайском крае (воздействие Семипалатинского полигона, падающие ступени космических ракет, пестициды, гербициды). Нами изучалась раздельно зависимость уровня заболеваемости злокачественными образованиями щитовидной железы, кожи, легких, толстой кишки, злокачественными лимфомами, а также заболеваниями печени и костей от воздействия различных факторов внешней среды. Установлена взаимосвязь уровня за-

болеваемости перечисленных органов с воздействием факторов внешней среды [7; 8; 9; 17; 18].

Рак желудка (РЖ), несмотря на снижение заболеваемости, остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Ежегодно регистрируются почти более 1 млн. случаев. В подавляющем большинстве стран заболеваемость РЖ мужчин в 2 раза выше, чем женщин. Уровень заболеваемости колеблется в достаточно широких пределах [11; 12]. Так, по данным последнего издания МАИР «Рак на пяти континентах» (Том 7), совершенно очевидно, что на величину показателя заболеваемости населения раком желудка оказывает влияние характер и режим питания. Наличие в рационе питания достаточного количества растительной пищи и фруктов, животных и растительных белков существенно снижает риск возникновения рака

желудка. Наиболее наглядный в этом отношении пример США, где за последние 70 лет пропаганды рационального питания многократно снизилась заболеваемость населения РЖ. Важно отметить, что существенное снижение риска возникновения РЖ отмечено и у эмигрантов из Японии, постоянно проживающих в США, особенно во 2-м и 3-м поколениях.

К странам с высоким уровнем заболеваемости РЖ относится и Россия, где ежегодно регистрируются более 50 тыс. новых случаев [15]. Но тем не менее наметилась тенденция к снижению заболеваемости РЖ в России. С 1990 г. заболеваемость снизилась на 10 тыс. (16 %) и составила 48,2 тыс. (рис. 1 и 2).

В структуре онкологической заболеваемости среди мужчин РЖ занимает 2-е место (11,4 %), среди женщин – 3-е (7,7 %), а в структуре смертности – 1-е место (16,3%) [1]. В связи с этим проблема эпидемиологии РЖ, его ранняя диагностика и профилактика имеют особую актуальность.

По уровню смертности от РЖ Россия в ранжированном ряду 45 стран занимает 2-е место (у мужчин) и 3-е место (у женщин). Несмотря на снижение заболеваемости, за последние 10 лет показатель летальности на 1-м году даже увеличился, что связано с увеличением доли больных с IV стадией и ухудшением онкологической помощи населению России. В 2004 г. в Алтайском крае стандартизованный показатель смертности от РЖ мужчин составил 24,9, женщин – 10,6 на 100 тыс. населения, что несколько ниже российского показателя (40,3 и 16,6 соответственно) [1; 2]. Самая высокая выживаемость в мире зарегистрирована в Японии – 53 %, в других странах она не выше 15-20 % [5]. Доля раннего выявления РЖ в Японии также наивысшая и составляет половину всех случаев, тогда как в Европе, США и других странах – не более 20 %. Указанные факты позволили предположить некоторым исследователям, что РЖ у японцев является принципиально отличным от РЖ у европейцев, однако дальнейшие исследования в молекулярной биологии показали, что это не так, а успехам в улучшении выживаемости Япония обязана массовому скринингу населения и принятым национальным программам по борьбе с раком [20].

В последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны и снижение заболеваемости раком антрального отдела

желудка, и эта тенденция наиболее отчетлива в странах Европы, в то время, как в Японии доминирующим остается рак антрального отдела желудка [4; 19]. Предполагается, что РЖ дистальных отделов ассоциирован с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР), а эрадикационные схемы лечения вызывают миграцию НР в проксимальном направлении, производя канцерогенный эффект в кардиоэзофагеальной зоне.

Огромное внимание исследователями при определении причины возникновения РЖ уделяется роли НР. После того, как в 1983 г. В.Л. Маршалл [21], исследуя биоптаты слизистой оболочки желудка больных язвенной болезнью, обнаружил и описал микроорганизм, классифицированный как НР, впоследствии признанный ведущим в этиологии хронического неиммунного антрального гастрита, исследователей заинтересовали его связи в возникновении РЖ.

Е.Л. Фишелева [14] в обзоре о роли НР в развитии РЖ отмечает, что проведенные в США и Англии исследования показали, что риск возникновения РЖ у инфицированных больных в 3,8 раза выше по сравнению с неинфицированными больными. Проспективные исследования, проведенные с интервалом 15 лет и более, выявили инфицированность НР в 90 %, а при исключении рака кардии этот процент становится еще выше.

Согласно графикам в Алтайском крае также отмечено снижение заболеваемости РЖ как у мужчин, так и у женщин за последнее десятилетие (рис. 3 и 4).

Таким образом, в Западно-Сибирском регионе отмечена территориальная неравномерность распространения РЖ. Выявлена связь заболевания с региональной спецификой, которая обусловлена особенностями среды обитания, включающими природный ландшафт, антропоэкологические характеристики, наличие родоновых источников вод, сейсмичность, уровни здоровья, плотность населения и миграцию, проявляющихся, в первую очередь, через фактор питания и стресса [12].

За последние 20 лет во всем мире отмечено резкое увеличение частоты кардиоэзофагеального рака (КЭР) на фоне снижения заболеваемости РЖ, что делает проблему лечения опухолей данной локализации чрезвычайно актуальной. Темпы роста заболеваемости этой опухолью превысили таковые при других злокачественных новообразованиях [3; 15] (рис.5).

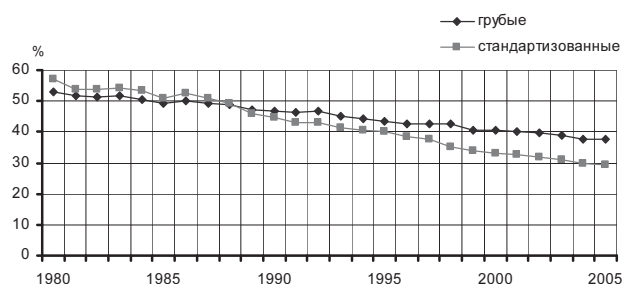


Рис. 1. Динамика заболеваемости РЖ населения России (мужчины)

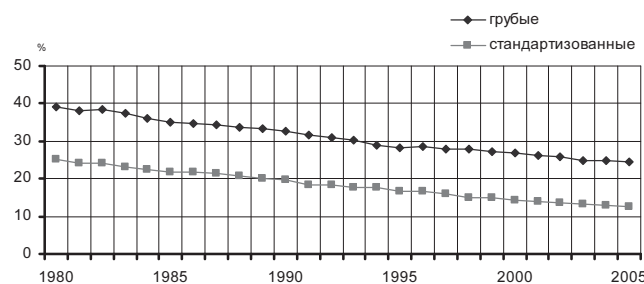


Рис. 2. Динамика заболеваемости РЖ населения России (женщины)

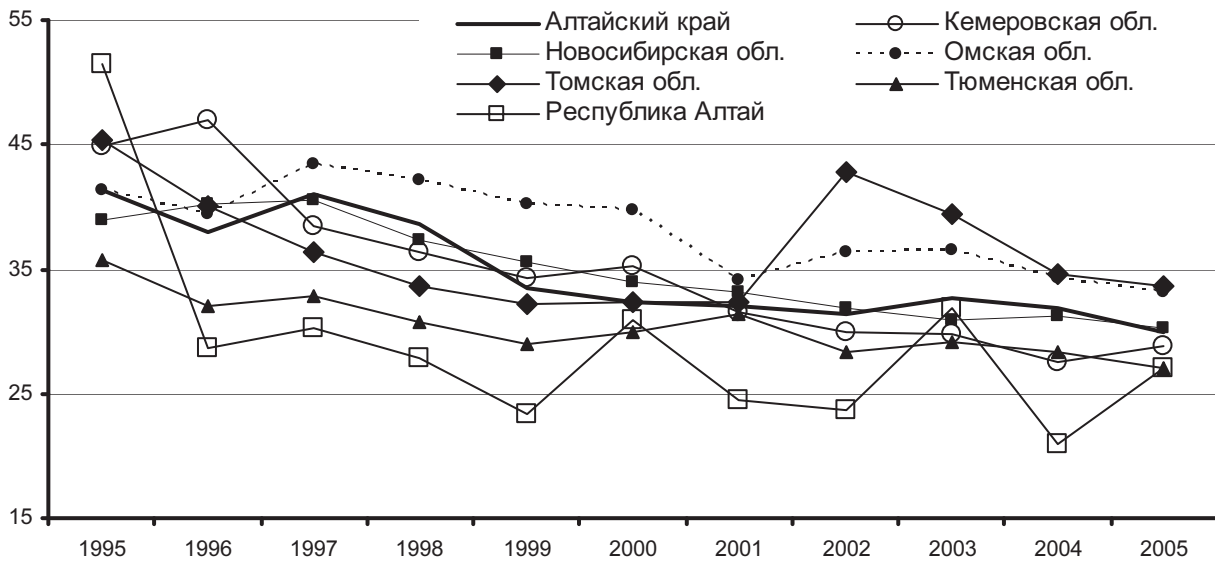


Рис. 3. Заболеваемость РЖ в Западно-Сибирском регионе. Стандартизованный показатель (мужчины)

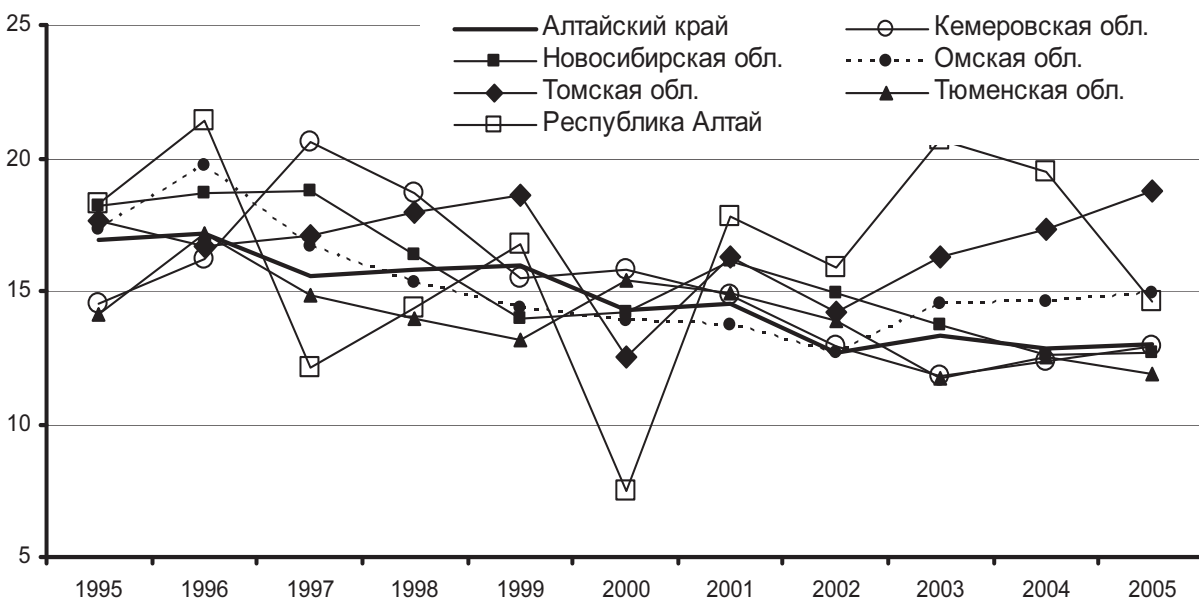


Рис. 4. Заболеваемость РЖ в Западно-Сибирском регионе. Стандартизованный показатель (женщины)

Опыт многих крупных клиник свидетельствует, что КЭР и рак других отделов желудка – это разные заболевания. Опухоли кардиоэзофагеальной зоны метастазируют не только в абдоминальные, но часто и в медиастинальные лимфоузлы. По прогнозу они более неблагоприятны, чем рак пищевода или желудка. В Алтайском крае заболеваемость КЭР за последнее десятилетие выросла в 2 раза (в 1994 г. – 2,1, в 2005 г. – 4,4 на 100 тыс. населения) (рис. 5).

Основной процент заболеваемости КЭР приходится на возрастную группу 50–60 лет (76,3 %) [6] (рис. 6).

На согласительной конференции Международной ассоциации по раку желудка и Международного

общества по заболеваниям пищевода в 2000 г. экспертной комиссией рекомендована классификация, предложенная J.R.Siewert (1987). Она проста для понимания и практического применения. Классификация ориентируется на анатомический центр опухоли, а точкой отсчета является Z-линия. Классификация позволяет дифференцировать опухоли, расположенные в зоне пищеводно-желудочного перехода, и выбрать оптимальный хирургический доступ.

Тип I (рак дистального отдела пищевода) – анатомический центр опухоли расположен на расстоянии 1–5 см проксимальнее Z-линии.

Тип II (истинный рак кардии) – анатомический центр опухоли расположен в пределах 1 см проксимальнее и 2 см дистальнее Z-линии.

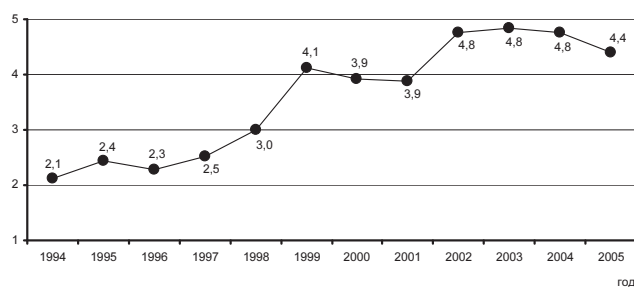


Рис. 5. Динамика заболеваемости КЭР в Алтайском крае (оба пола). Интенсивный показатель

Тип III (субкардиальный рак) – анатомический центр опухоли расположен на расстоянии 2–5 см дистальнее Z-линии.

Лечение КЭР до сих пор остается многоплановой актуальной проблемой. Повышенное внимание хирургов сосредоточено на проблеме адекватного доступа, объема оперативного вмешательства, объема лимфодиссекции, снижения послеоперационной летальности и улучшения функциональных последствий операций по поводу рака кардиоэзофагеальной зоны. Поиску адекватных методов хирургического лечения и разработке эффективных комбинированных методик посвящены многочисленные работы как в РФ, так и за рубежом [4; 10; 13].

В Алтайском крае зарегистрированы 596 случаев заболеваемости КЭР за последние 15 лет. Мужчины болеют почти в 2 раза чаще женщин (31,4 % и 69,6 %). Заболеваемость КЭР наблюдается чаще у городского населения (54,7 %) по сравнению с сельским (45,3 %).

По нашим наблюдениям, из 5498 случаев рака желудка локализация опухоли за последние годы постепенно перемещается в верхние отделы желудка в связи с проводимым лечением, описанным выше. Поэтому кардиоэзофагеальный рак составляет 11,6 % (табл.1).

Согласно классификации опухоли по J.R. Siewert в наших наблюдениях опухоль располагалась: I тип – у мужчин 31,4 %, у женщин – 16,8 %, II тип – 65,9 % у мужчин, 79,4 % у женщин, III тип – 2,6 % у мужчин, 3,8 % у женщин. Частота возникновения КЭР I типа у мужчин обусловлена пищеводом Барретта с метапла-

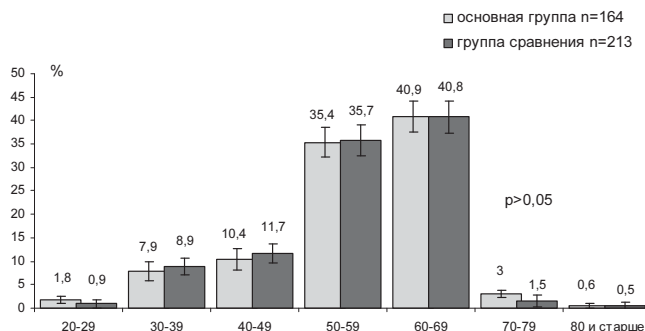


Рис. 6. Возрастная характеристика заболеваемости КЭР в Алтайском крае за последние 15 лет

зией эпителия, связанной с характером питания (курение, употребление крепких алкогольных напитков).

Преимущественно наблюдались различные варианты аденокарциномы, которые составили 92 % опухолей. Независимо от типа опухоли доминируют низкодифференцированные варианты. Плоскоклеточный рак составил 3,8 % (табл. 2).

Заболеваемость КЭР в Алтайском крае за последнее десятилетие выросла в 2 раза с преобладанием низкодифференцированных гистологических вариантов опухоли (1994 г. – 2,1; 2005 г. – 4,4 на 100 тыс. населения). Это обусловлено более интенсивным техногенным загрязнением окружающей среды в Алтайском крае, а также изменением образа жизни, характера питания (курение, употребление крепких алкогольных напитков). Стандартизованный показатель смертности РЖ в Алтайском крае ниже российского показателя как у мужчин, так и у женщин.

Таким образом, рак желудка и кардии в России остается чрезвычайно острой проблемой. Смертность от этого заболевания за последние годы в нашей стране не снизилась. «Ранний рак» выявляется в 10 % случаев, 75 % первично выявленного рака желудка регистрируется в III–IV стадии, 83 % больных к моменту выявления заболевания имеют метастазы в регионарные лимфоузлы. Поэтому требуются скрининговые программы по выявлению наиболее распространенных форм РЖ, а в условиях современной действительности скрининг должен проводиться хотя бы в группах фоновых и предраковых заболеваний. В этой

Таблица 1

Локализация опухоли по отделам желудка (1990-2005 гг.)

Наименование	МКБ-10	%
Кардия	C16.0	11,6
Дно желудка	C16.1	0,8
Тело желудка	C16.2	35,7
Преддверие привратника	C16.3	2,2
Привратник	C16.4	18,4
Малая кривизна	C16.5	4,3
Большая кривизна	C16.6	1,6
Распространенное тотальное поражение желудка	C16.8	4,7
Неуточнённая локализация желудка	C16.9	20,7
ВСЕГО (5498 случаев)	C16	100

Таблица 2

Гистологическая структура опухолей кардиоэзофагеальной зоны (1990-2005 гг.)

Код МКБ-0-2	Название	Число наблюдений	%
8140/3	Аденокарцинома БДУ	76	12,8
8140/3	Высокодифференцированная adc	126	21,2
8140/3	Умереннодифференцированная adc	178	29,8
8140/3	Низкодифференцированная adc	165	27,7
8071/3	Плоскоклеточный ороговевающий	14	2,3
8072/3	Плоскоклеточный неороговевающий	9	1,5
8231/3	Недифференцированный рак	4	0,7
8480/3	Муцинозная аденокарцинома	9	1,5
8560/3	Железисто-плоскоклеточный рак	6	1,0
8260/3	Папиллярная аденокарцинома	5	0,8
8240/3	Карциноидная опухоль	4	0,7
ВСЕГО морфологически верифицировано		596	100%

связи требуется популяризация знаний (включая телевидение, радио, распространение буклетов и т.д.) о РЖ среди врачей общего профиля и населения. Особая роль должна отводиться терапевтам, гастроэнтерологам, эндоскопистам. Действенной мерой профилактики РЖ может служить изменение образа питания. Больные РЖ должны лечиться в специализированных учреждениях. При семейном РЖ должно проводиться медико-генетическое консультирование родственников. «Золотым стандартом» в хирургическом лечении является гастрэктомия (резекция) с объемом лимфодиссекции D2

ЛИТЕРАТУРА

1. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – Том 17, №3 (прил.1). – 2006.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения РЖ // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 4-10.
3. Давыдов М.И., Мазурин В.С., Пирогов А.И. и др. Современные аспекты хирургического лечения КЭР // Хирургия. – 1992. – № 3. – С. 162-3.
4. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Стилиди И.С. и др. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – № 1. – С. 82-9.
5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. – Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – С. 26-56.
6. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Нечунаев В.П., Агеев А.Г. Сравнительные аспекты лимфодиссекции в хирургическом лечении рака кардиоэзофагеальной зоны, // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – 2(18). – С. 3-10.
7. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Петрова В.Д., Писарева Л.Ф. Рак щитовидной железы в Алтайском крае. – Барнаул: АГМУ РИО, 2003. – 206 с.
8. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Музалевский П.Н. Мезотелиома в Алтайском крае. – Барнаул: АГМУ РИО, 2007. – 158 с.
9. Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Терехова С.А. Многофакторный анализ при формировании групп риска рака желудка. – Барнаул, 2007. – 191 с.
10. Мазурин В.С. Хирургическое и комбинированное лечение кардиоэзофагеального рака: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
11. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. – 2001. – 1(7). – С. 3-8.
12. Писарева Л.Ф., Коломиец Л.А. Рак желудка в регионе Сибири и Дальнего Востока. Факторы риска. – Томск: СТТ, 2001. – С. 244.
13. Стилиди И.С. Стратегия хирургии рака пищевода: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.
14. Фишелева Е.Л. Helicobacter pylori и злокачественные опухоли желудка // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – № 4. – С. 23-5.
15. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования (заболеваемость и смертность) в России в 2003 г. – М., 2004.
16. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году. – М., 2005.
17. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Агеев А.Г. Рак легкого в Алтайском крае. – Барнаул, 2006. – 156 с.
18. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Шниготский А.Н., Шниготская П.А. Рак печени в Алтайском крае. – Барнаул: АГМУ РИО, 2004. – 210 с.
19. Egashira Yutaro, Tadakazu Shimoda, Masahiro Ikegami. Mucin histochemical analysis of minute gastric differentiated adenocarcinoma // Pathology International. – 1999. – 49. – P. 55-61.

20. *Gotoda Takuji, Akio Yanagisawa, Mitsuru Sasako et al.* Incidence in lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers //Gastric Cancer. – 2000. – 3. – P. 219-25.

21. *Marshall B.J., Warren J.R.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. – 1984. – 1. – P.1311-5.

Поступила 20.04.2007.

*Б.С. Оразбеков, И.В. Бабкина, З.К. Карабекова,
Л.Т. Лякина, А.Е. Тулеуов, В.П. Летагин*

СОДЕРЖАНИЕ ИЛ-1 β В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Западно-Казахстанская государственная медицинская академия им. М. Оспанова, Актюбе
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

Введение. Объективные статистические данные показывают, что рак молочной железы (РМЖ) остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин по разным регионам России. При этом темпы роста заболеваемости и смертности от РМЖ намного опережают другие злокачественные новообразования, несмотря на значительный прогресс в лечении заболевания, достигнутый в результате совершенствования хирургических и лекарственных методов лечения. В последние годы большое внимание уделяется роли различных молекулярных и клеточных маркеров, которые характеризуют фундаментальные биологические свойства опухоли, на основании которых может быть создана новая стратегия лечения, непосредственно влияющая на определенные молекулы и процессы. Наибольший интерес в качестве факторов, стимулирующих рост клеток, вызывают цитокины, характеризующиеся различным набором белковых компонентов как рецепторной, так и проводящей сигнальных систем. Эти белки также влияют на взаимодействие между клетками непосредственно и регулируют процессы, имеющие место во внеклеточном окружении. Действия цитокинов распространяются и на процесс развития многих тканей, в том числе злокачественных новообразований. Если рассматривать любое заболевание с точки зрения патологии клетки (ткани), то, несомненно, цитокины как иницирующие факторы внутри- и межклеточных сигналов, а также их рецепторы являются маркерами определенного рода патологии. В то же время роль многих цитокинов при опухолях изучена недостаточно.

Цель исследования. Сравнительный анализ клинического значения уровней интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в сыворотке крови больных раком и доброкачественными новообразованиями молочной железы, а также изучение возможной связи этих факторов с чувствительностью опухолей к эстрогенам и основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 106 больных РМЖ в возрасте от 27 до 65 лет с различными стадиями опухолевого процесса. Протоковый инфильтративный РМЖ выявлен у 65 больных, дольковый ин-

фильтративный рак – у 35, смешанный рак – у 6. При выборе статистических процедур учитывали методологические требования. Все вычисления проводили с помощью математических пакетов «СТАТИСТИКА» и SPSS на ПК с соответствующими техническими характеристиками и программным обеспечением.

Результаты. В сыворотке крови больных РМЖ ИЛ-1 β выявлен у 40 (37,7 %) пациенток. Пределы колебания составили от 0,11 до 3,12 пг/мл, среднее значение – $0,9 \pm 0,2$ пг/мл, медиана – 0,6 пг/мл. Анализ распределения значений ИЛ-1 β в сыворотке крови больных РМЖ показал, что в сыворотке крови 66 (66,2 %) больных РМЖ этот интерлейкин отсутствовал, у 16 (15,1 %) больных концентрация ИЛ-1 β не превышала 0,5 пг/мл, у 10 (9,4 %) больных была в пределах от 0,5 до 1 пг/мл, а у 14 (3,2 %) пациенток – выше 1 пг/мл. Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-1 β в сыворотке крови больных РМЖ и возрастом пациенток ($r = -0,52$; $p = 0,018$). Не обнаружено достоверных различий при сравнении распределения ИЛ-1 β в сыворотке крови у больных злокачественными и доброкачественными новообразованиями молочной железы. Не выявлено связи уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови больных РМЖ с количеством родов, абортот, наличием фактора наследственности, стороной поражения, содержанием HER, гистологическим строением новообразования. Степень злокачественности РМЖ не была связана с уровнем ИЛ-1 β в сыворотке крови больных. Не обнаружено связи между уровнем ИЛ-1 β в сыворотке крови больных РМЖ и показателями распространенности заболевания (Т и N). Также не обнаружено достоверных различий в показателях ИЛ-1 β в сыворотке крови больных РМЖ в зависимости от чувствительности первичной опухоли к эстрогенам.

Выводы. Представленные данные по определению ИЛ-1 β в сыворотке крови больных РМЖ позволяют сделать вывод, что по-видимому только возраст больных влияет на содержание указанного интерлейкина в сыворотке крови, а именно, с возрастом больных его концентрация в крови достоверно снижается.

Поступила 09.11.2007.