

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

ВЕСТНИК РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

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

**Том 21, №3 (81)
Июль — сентябрь 2010 г.**

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

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

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

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

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782

Цена договорная

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

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

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

Подписано в печать 20.09.2010. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 7.63.
Тираж 3000 экз. Заказ № 516

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6
© РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010

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

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

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

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

**Volume 21, N 3 (81)
July – September 2010**

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

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

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

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

Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782

Price as per contract

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

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

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

Permitted for print 20.09.2010. Format 60 × 90/8. Bulk 7.63 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 516

АНО «Усия», 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581
© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2010

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А. Ф. Мукерия, Д. Г. Заригзе*
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЛЕГКОГО 3
- И. А. Файнштейн, Р. К. Валиев*
ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ТЕЛА И ХВОСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 14

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А. Н. Абдихакимов, Т. А. Кошкина, Д. Т. Султанов, А. И. Исмаилов, Л. Р. Абдужалилова, Д. У. Набиева*
ПЕРВЫЙ ОПЫТ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКОМ РЕГИОНЕ 20
- С. Б. Алиева*
ПЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХ ВАРИАНТОВ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГЛОТКИ 24
- С. В. Зинченко, Р. Ш. Хасанов, Ш. М. Вахитов, С. Е. Габитова, Р. Г. Хамидуллин, В. А. Чернышев, А. Н. Рудык, М. А. Бусыгин*
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПОИСКЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА 31
- И. В. Кондакова, Е. В. Клышо, О. В. Савенкова, Д. А. Шишкин, Е. Л. Чойнзонов*
ТКАНЕВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ ГОЛОВЫ И ШЕИ 36
- М. И. Курдина, Н. Н. Виноградова, С. Н. Заев, Е. Ю. Лапина*
РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ 42
- О. А. Малихова, И. В. Поддубная, Б. К. Поддубный*
КОМПЛЕКСНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА 49
- А. И. Сендерович, А. М. Строганова, М. А. Пятницкий, Я. В. Вишневская, А. И. Карселагзе*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ FISH-РЕАКЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ 54
- Г. А. Ткаченко, И. К. Воротников, Ю. В. Буйденко*
РОЛЬ ПСИХОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 61
- В. А. Уйманов, М. И. Нечушкин, И. А. Гладилина, А. В. Триголосов, Н. Р. Молодикова*
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕСТНОГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 65

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- В. Н. Шолохов, И. А. Файнштейн, М. И. Нечушкин, И. Е. Тюрин, Е. Н. Холявка*
ПРОТЕЗИРОВАНИЕ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ВЕНЫ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 71

ЮБИЛЕИ

- ПРОФЕССОР А. И. ПАЧЕС (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 75
- ПРОФЕССОР В. Ю. СЕЛЬЧУК (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 76

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Ануш Феликсовна Мукерия¹, Давид Георгиевич Заридзе²

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЛЕГКОГО

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение эпидемиологии опухолей, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующий, отделение эпидемиологии опухолей, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение эпидемиологии опухолей, НИИ канцерогенеза, Мукерия Ануш Феликсовна, e-mail: moukeria@crc.umos.ru

Смертность от рака легкого снижается во всех развитых странах. Однако в России этот показатель все еще высок. Во многих регионах России смертность от рака легкого у мужчин выше, чем в большинстве стран мира. Женская смертность от рака легкого в России все еще очень низка, так как российские женщины начали курить значительно позже, чем мужчины. В России курение является причиной смерти в 90% всех случаев рака легкого у мужчин. Число случаев рака легкого у женщин, причиной которого является курение, невелико. В странах же, где женщины начали курить раньше, курение является причиной 65—75% случаев рака легкого. К другим факторам риска относятся воздействие радона в жилых помещениях, профессиональные факторы, канцерогенные вещества, образующиеся в результате горения твердых видов топлива, особенности питания. Риск рака легкого, связанный с воздействием этих факторов, выше у курящих, чем у некурящих. Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований указывают на возможную причинную связь между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл и другие ключевые процессы канцерогенеза, и риском рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, курение, профессиональные канцерогены, радон, питание, генетический полиморфизм.

В мире раком легкого (РЛ) в год заболевают 1,3 млн человек, а умирают от РЛ 1,2 млн. Самая высокая заболеваемость РЛ отмечается среди мужчин (более 60 на 100 000 населения; здесь и далее все показатели заболеваемости и смертности рассчитаны на 100 000 населения и стандартизованы по мировому стандартному населению) — в США у афроамериканцев и гавайцев. Заболеваемость высока в странах Восточной (Белоруссия, Чехия) и Южной Европы (Варезе, Италия), а также в Китае и Японии, в странах, где заболеваемость РЛ в прошлом была низкой. Самые высокие показатели заболеваемости среди женщин (более 35) отмечены в США, у местного населения Гавайских островов и в Шотландии [1].

Наиболее высокая смертность от РЛ среди мужчин (более 45) отмечена в странах Восточной и Центральной Европы. В США и в большинстве западноевропейских

стран смертность ниже (30—45). Средний уровень смертности (20—30) зарегистрирован в Японии. Низкая смертность (менее 20) отмечается в большинстве стран Азии, Африки и Южной Америки [2]. География смертности от РЛ среди женщин несколько иная. Наиболее высока (20 и более) смертность в Шотландии, Исландии, США, Венгрии, Нидерландах, Великобритании. Средние показатели (8—20) — в большинстве европейских стран, в некоторых странах Азии и Южной Америки, а низкие (более 8) — в странах Восточной Европы, Центральной Азии и Южной Америки [2].

В России в некоторых регионах заболеваемость РЛ у мужчин выше, чем где-либо в мире. Самые высокие показатели регистрируются в Еврейском автономном округе (81), Алтайском крае (81), Магаданской (81) и Сахалинской (79) областях. Среди женщин очень высокие и высокие показатели заболеваемости регистрируются в Чукотском автономном округе (44), Якутии (21), в Республике Алтай (15), Магаданской области (14) [3; 4].

В большинстве регионов России смертность от РЛ у мужчин превышает самые высокие показатели (более 45) в мире. Смертность выше 60 на 100 000 населения — отмечается в 23 регионах, выше 45 на 100 000 — в 44 из 80 административных регионов России. Региональные особенности смертности от РЛ у женщин иные. В целом смертность у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Однако в некоторых регионах, а именно в Республике Саха (Якутия), Магаданской и Сахалинской областях показатели смертности высокие [3; 4].

Заболеваемость и смертность от РЛ среди мужчин снижаются во многих экономически развитых странах. Снижение смертности наиболее выражено в Великобритании, США. В Великобритании смертность достигла пика (75) в конце 70-х годов XX века. В США пик смертности (70) отмечен в 1990 г. В Японии смертность стабилизировалась, не достигнув высоких показателей, которые наблюдались в США и Великобритании (рис. 1, А). Смертность снижается в России и Польше, а в Венгрии — стране с самыми высокими показателями — стабилизировалась. В России смертность среди мужчин была самой высокой (более 70) в начале 90-х годов XX века (рис. 1, Б).

Динамика смертности от РЛ среди женщин менее благоприятна. В большинстве стран мира продолжается рост этого показателя, за исключением Великобритании. Смертность к концу 90-х годов XX века также стабилизировалась в США и Японии (рис. 2, А). Рост смертности от РЛ продолжается в странах Восточной и Центральной Европы, тогда как в России роста смертности от РЛ среди женщин не наблюдается (рис. 2, Б).

Пятилетняя относительная выживаемость больных РЛ не претерпела значительных изменений. Например, в США в 1974—1976 гг. она составляла 12%, а в 1997—1999 гг. — 14%, в 2000—2005 гг. выросла лишь незначительно, достигнув 15,6% [5]. Пятилетняя выживаемость в Европе варьирует в пределах 10—15 [6]. В России (Санкт-Петербург), по данным В. М. Мерабишвили [7], относительная 5-летняя выживаемость у мужчин составляет 19%, у женщин — 26%. Эти показатели, на наш взгляд, нереально высоки, скорее всего, в результате недоучета умерших.

ФАКТОРЫ РИСКА РЛ

В статье мы постараемся осветить все известные причины РЛ, однако более подробно остановимся на результатах единственного в России крупного эпидемиологического исследования «случай—контроль». Оно было проведено в Москве нашей группой в сотрудничестве с Международным агентством по изучению рака (МАИР). В исследовании участвовали 650 больных РЛ и 650 контрольных лиц. Больные и контрольные лица были опрошены по анкете, которая включала вопросы об известных и о предполагаемых факторах риска (ФР) РЛ. Особенно подробно оценивались профессиональные факторы, воздействию которых могли быть подвержены участники исследования. На основании полученных анкетных данных группа экспертов-гигиенистов производила оценку интенсивности воздействия ряда профессиональных факторов у каждого участника исследования.

Курение

Курение — главная причина РЛ. По разным данным, 85—95% РЛ у мужчин и 65—80% РЛ у женщин этиологически связаны с курением. Первые эпидемиологические исследования, проведенные в начале 50-х годов XX века Ричардом Доллом в Великобритании, Эрнстом Уйндером в США, показали, что курение статистически значимо повышает риск РЛ. Данные последующих когортных исследований, таких, как исследование Английских врачей, ветеранов США и Американского противоракового общества, подтвердили эти результаты [8].

В эпидемиологическом исследовании РЛ, проведенном нами в Москве, было выявлено 17-кратное повышение риска РЛ (относительный риск — ОР 17,3 при 95% доверительном интервале — ДИ от 14,4 до 20,5) у курящих мужчин. У мужчин, куривших в прошлом, ОР был значительно ниже, чем у мужчин, продолжавших курить (ОР 4,5 при 95% ДИ от 3,3 до 6,0). Кумулятивный риск РЛ, т. е. вероятность заболевания в течение жизни для мужчин, продолжающих курить, равен 15. При этом атрибутивный риск, или доля РЛ, причиной которого является курение, составляет 90% [9; 10].

Важным подтверждением причинной связи между ФР и болезнью является наличие количественной связи между экспозицией и риском. Так, ОР РЛ зависит от возраста начала курения, длительности курения и количества сигарет, выкуриваемых в день. Риск РЛ у мужчин, выкуривающих в день менее 10 сигарет, равен 8, у выкуривающих 10—19 сигарет — 19, у выкуривающих 20—29 сигарет — 20, а у выкуривающих более 30 сигарет в день — 35. С ростом количества сигарет, выкуриваемых в день, растет и показатель кумулятивного риска. У мужчин, выкуривающих более 28 сигарет в день, этот показатель достигает 35 (табл. 1) [9; 10].

Отказ от курения приводит к постепенному снижению риска РЛ. У российских мужчин, отказавшихся от

Таблица 1
Относительный и кумулятивный риск РЛ у курящих мужчин в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет

Интенсивность курения, сигареты/день	Случай / контроль	ОР ^a	95% ДИ	КР (95% ДИ)
Никогда не курили	9/92	1,0	0,5—2,0	0,9 (0,3—1,5)
< 10	36/46	8,1	5,3—12,5	7,2 (6,2—8,1)
10—19	275/156	18,8	15,6—22,6	15,9 (14,2—17,6)
20—29	98/58	20,4	14,3—22,8	17,1 (15,1—19,1)
≥ 30	21/7	35,2	14,7—83,8	27,7 (23,1—32,0)

КР — кумулятивный риск.

^aОР, скорректированный по возрасту и центру проведения исследования.

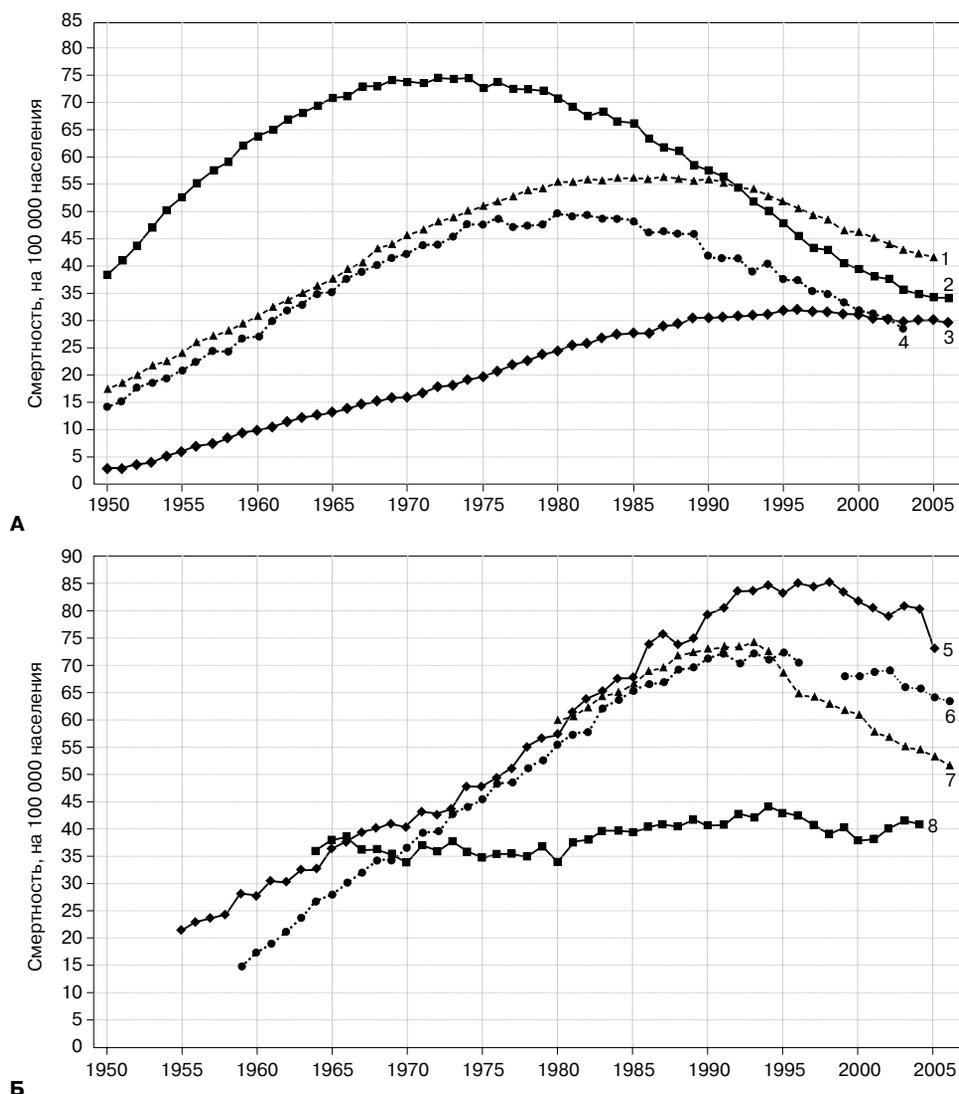


Рисунок 1. Динамика смертности от РЛ у мужчин. 1 — США; 2 — Великобритания; 3 — Япония; 4 — Австралия; 5 — Венгрия; 6 — Польша; 7 — Россия; 8 — Болгария.

А. В странах Западной Европы и США. **Б.** В странах Восточной Европы и России.

курения в возрасте 60 лет и старше, кумулятивный риск ниже (10,3), чем у мужчин, продолжающих курить (14,6). Кумулятивный риск снижается по мере уменьшения возраста отказа от курения. У мужчин, отказавшихся от курения в возрасте 50—59 лет, он равен 7, отказавшихся в возрасте 40—49 лет — 5, а у тех мужчин, кто бросил курить до 40 лет, он практически равен риску у некурящих (табл. 2) [9; 10].

В первых работах по изучению роли курения в этиологии РЛ объектом исследования, как правило, были мужчины. Однако десятилетия спустя во многих странах резко возросло число курящих женщин, что не могло не отразиться на показателях риска, которые достигли уровня риска у мужчин. При прослеживании когорты из 600 000 жительниц США выявлено, что ОР РЛ у курящих женщин равен 12,7, а у женщин, выкуривающих в день более 30 сигарет, — 20. Аналогичные результаты были получены в Великобритании в исследовании когорты

женщин-врачей. Курение более 25 сигарет в день повышало риск РЛ в 30 раз [8].

В исследовании, проведенном в странах Восточной и Центральной Европы, наименьшие показатели риска, связанного с курением, были у российских женщин. В отличие от России, показатели риска, связанного с курением, были высокими и статистически значимыми в других странах. Например, в Венгрии ОР РЛ у курящих женщин составил 12, кумулятивный риск — 13, а атрибутивный риск — 64, т. е. причиной 64% всех случаев РЛ у венгерских женщин является курение [10].

Таким образом, в России курение служит причиной 90% всех случаев РЛ у мужчин. У российских женщин число случаев РЛ, причиной которого является курение, еще очень невелико. Это можно объяснить тем, что женщины в России в своей массе начали курить значительно позже, чем мужчины. Известно, что для реализации канцерогенного эффекта требуется 20—25-летний ла-

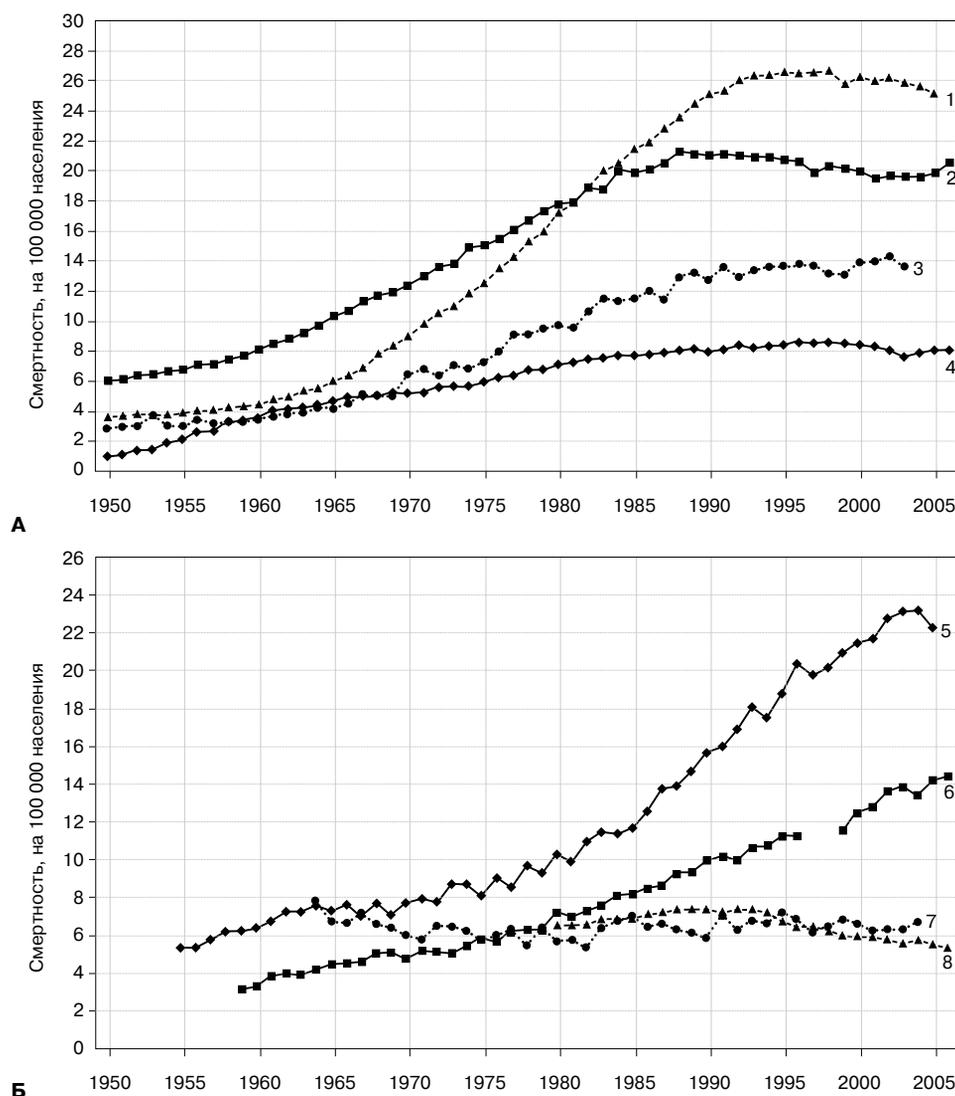


Рисунок 2. Динамика смертности от РЛ у женщин. 1 — США; 2 — Великобритания; 3 — Австралия; 4 — Япония; 5 — Венгрия; 6 — Польша; 7 — Болгария; 8 — Россия.

А. В странах Западной Европы и США. **Б.** В странах Восточной Европы и России.

тентный период. Однако рост числа курящих женщин в нашей стране приведет к росту заболеваемости и смертности от РЛ.

Курение трубки и сигар также может привести к развитию РЛ, однако ОР при этом ниже, чем для курения сигарет. Показано, что риск РЛ среди курильщиков сигар и трубки зависит от привычки затягиваться. Риск значительно выше у тех курильщиков, которые глубоко затягиваются, чем у тех, которые не вдыхают дыма [8].

За последние 20 лет концентрация смолы в табачном дыме снизилась с 35 мг на сигарету в начале 80-х годов до 10—12 мг — в конце XX века. Это, скорее всего, привело к снижению заболеваемости и смертности от РЛ в России. Риск РЛ достоверно ниже у лиц, куривших сигареты с низким содержанием смолы. Необходимо отметить, что снижение в сигаретном дыме содержания смолы привело к снижению в них уровня полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). В то же время в дыме

современных сигарет больше табакоспецифических нитрозосоединений (ТСНА), таких, как нитрозонорникотин. Высказывается предположение, что снижение в сигаретах уровней ПАУ и повышение ТСНС привело к тому, что доминирующей гистологической формой РЛ стала аденокарцинома [9; 11].

Пассивное курение

На основании результатов нескольких десятков эпидемиологических исследований можно сделать вывод, что пассивное курение повышает риск РЛ у никогда не куривших людей [12]. В результате проведенного в Москве исследования «случай—контроль» показано, что у некурящих женщин, мужья которых курят, риск РЛ статистически значимо повышен и равен 1,7 [13].

Метаанализ всех эпидемиологических исследований связи пассивного курения с риском РЛ показал, что риск РЛ у некурящих женщин, связанный с курением мужа

Таблица 2

Относительный и кумулятивный риск РЛ в зависимости от возраста прекращения курения у мужчин

Возраст отказа от курения, годы	Случай / контроль	ОР ^а	95% ДИ	КР (95% ДИ)
Никогда не курили	9/92	1,0	0,5—2,0	0,9 (0,3—1,5)
Моложе 40	11/67	1,6	0,8—3,0	1,5 (0,5—2,4)
40—99	17/32	5,4	3,0—9,7	5,4 (2,5—8,1)
50—59	24/30	7,2	4,2—12,3	7,4 (4,2—10,6)
60 и старше	20/22	8,0	4,3—15,0	10,3 (6,8—13,6)
Продолжают курить	430/267	17,3	14,4—20,5	14,6 (12,4—16,6)

КР — кумулятивный риск.

^а ОР, скорректированный по возрасту и центру проведения исследования.

дома и с воздействием табачного дыма на работе, повышен на 22 и 15% соответственно. Риск РЛ у некурящих мужчин, связанный с пассивным курением дома, составил 36%, а на работе — 28%. При увеличении длительности воздействия дыма риск возрастал до 30% с четко прослеживаемой связью, зависимой от дозы, что является дополнительным доказательством причинной связи между указанным фактором и РЛ [12].

Ионизирующая радиация

Ионизирующая радиация является доказанным ФР злокачественных опухолей и РЛ в частности. Риск РЛ повышен у лиц, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации всех типов и при всех обстоятельствах воздействия (в частности, в когортах людей, переживших атомную бомбардировку, больных, облученных в диагностических и лечебных целях, на производстве и т. д. [14]).

Во многих странах, особенно в странах бывшего социалистического лагеря, в частности в СССР, среди работающего населения регулярно проводились рентгенологические исследования органов грудной клетки с целью выявления как профессиональных, так и непрофессиональных болезней легких. В результате таких обязательных медицинских профилактических осмотров большое число людей подвергались воздействию ионизирующего излучения. В исследовании, проведенном нами в России и в других странах Восточной и Центральной Европы, выявлено повышение риска РЛ, связанное с флюорографией грудной клетки. Отмечено статистически значимое повышение риска с увеличением количества флюорографических обследований грудной клетки: ОР РЛ повышен у лиц, которым в течение жизни были проведены от одного до 10 флюорографических исследований (ОР 1,21

при 95% ДИ от 0,99 до 1,48). Статистически значимое повышение риска отмечено у лиц, которым в течение жизни были проведены 11—20 (ОР 1,33 при 95% ДИ от 1,08 до 1,64), 21—30 (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,18 до 1,87) и 31—40 (ОР 1,52 при 95% ДИ от 1,17 до 1,99) флюорографических исследований. Максимальный ОР (2,15 при 95% ДИ от 1,50 до 3,08) выявлен у лиц, которым флюорография была проведена более 40 раз [15].

Радон является источником 50% всей дозы ионизирующего излучения, получаемого человеком. Радон — инертный газ, образующийся из радия в процессе распада урана. Несколько исследований, проведенных в Швеции, США, Китае, выявили повышение риска РЛ, связанное с высокими уровнями радона в жилых помещениях. В исследовании московской популяции риск РЛ был повышен у людей, подвергавшихся воздействию радона в жилых помещениях [16]. По оценке Комитета по влиянию радона на здоровье Национальной академии наук США, загрязнение помещений радоном является причиной развития 15 000—20 000 случаев РЛ, т. е. 10—12% от всех случаев заболевания этой болезнью в США, из них 2000—3000 развиваются у некурящих. Эти данные получены на основании экстраполяции результатов исследования шахтеров, которые, как известно, подвергались воздействию значительно более высоких уровней радона, чем люди в жилых или других помещениях [17]. По мнению членов комитета, случаи РЛ у некурящих могут быть предотвращены исключительно путем снижения уровня воздействия радона. В то же время у курящих больных РЛ, причиной которого наравне с воздействием радона является курение, заболевание может быть предотвращено с помощью отказа от курения.

Профессиональные факторы

Анализ эпидемиологических исследований показал, что число случаев РЛ, за которые «ответственны» промышленные канцерогены, составляет 8% в регионах высокой индустриализации и 0 в регионах с неразвитой промышленной сетью. Среди некурящих профессиональные канцерогены являются причиной развития РЛ лишь у 4% мужчин и у 1% женщин [1].

К канцерогенным веществам (группа 1 по классификации МАИР), контакт с которыми повышает риск РЛ, относятся асбест, бензо(а)пирен, бериллий, бис(хлорметил)-эфир и хлорметилэфир, горчичный газ, кадмий и его производные, кристаллический кремний, мышьяк, никель и его соединения, тальк с асбестоподобными волокнами, 2,3,7,8-тетрахлордибензопарадиоксин, пары формальдегида, хром шестивалентный. Кроме того, к доказанным канцерогенным факторам, вызывающим РЛ, относятся каменноугольная смола, сажа, деготь, гудрон, вар, минеральные масла, продукты сгорания угля внутри помещения, сильные неорганические кислоты, содержащие пары серной кислоты [18].

К канцерогенным производствам (группа 1 по классификации МАИР), работа на которых связана с повышенным риском РЛ, относятся алюминиевая и литейная промышленность, производственные процессы газификации и коксования угля, очистка каменноугольной смолы. На этих производствах канцерогенными веществами являются бензо(а)пирен, другие ПАУ, а также камен-

ноугольная смола, сажа, деготь, гудрон, вар. Литейщики подвержены воздействию паров хрома, никеля, формальдегида и кремниевой пыли. К канцерогенным производствам, работа на которых повышает риск РЛ, относятся химическая промышленность (производство резины), работа маляров (художников), производство изопропилового спирта. Канцерогенный эффект на предприятиях по производству резины и в малярном деле, скорее всего, оказывают ароматические амины и растворители, на производстве изопропилового спирта — сильные неорганические кислоты. Риск РЛ и мезотелиомы повышен у работников, которые контактируют с асбестом при его добыче и обработке, в текстильной промышленности, на верфях и производстве цемента. Добыча гематита, как известно, связана с воздействием высоких доз радона [18].

Профессиональное воздействие радиации отмечается и у работников атомной индустрии, в медицинской и промышленной радиологии. Результаты изучения этих профессиональных контингентов неоднозначны. В некоторых исследованиях, например, у рабочих радиохимических и плутониевых комбинатов в России, которые получили среднюю эквивалентную дозу плутония 6.6 Sv непосредственно на легкие, выявлено повышение риска РЛ. Однако в ряде эпидемиологических исследований данные о повышенном риске РЛ у работников атомных предприятий не подтвердились [18].

В табл. 3 представлены статистически значимые результаты, полученные при анализе связи между 470 профессиями (по классификации ISCO — International Standard Classification of Occupation; Международная стандартная классификация профессий; www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco) и риском РЛ. Он статистически значимо повышен у представителей следующих профессий: горных рабочих и работников каменоломен, инструментальщиков, раскройщиков металла и разметчиков, прочих инструментальщиков, лекальщиков и разметчиков по металлу, механиков-сборщиков, слесарей-сантехников, сварщиков, металлоремонтников, монтажников, сварщиков, газорезчиков, стеклодувов и гончаров, резчиков и шлифовальщиков стекол, докеров и грузчиков, животноводов, рабочих на ферме, а также управляющих в розничной и оптовой торговле, бухгалтеров и кассиров. Достоверный позитивный тренд ($p < 0,05$) риска в зависимости от продолжительности работы в той или иной профессии наблюдался у животноводов, докеров и грузчиков. Среди женщин риск РЛ повышен у представительниц 3 из 163 рассмотренных профессий: у врачей (общего профиля, дантистов и ветеринаров) риск был повышен в 2,5, в 7 раз у библиотекарей, архивистов и музейных хранителей, а также швей [19—21].

Изучение риска РЛ, связанного с занятостью в определенных отраслях производства (по классификации NACE — Nomenclature General des Activites Economique; Классификация экономической деятельности в ЕС; www.nace.org) среди мужчин, позволило выявить повышение риска у работников двух основных сфер: добычи и переработки полезных ископаемых и промышленного производства (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,00 до 1,87 и ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,06 до 1,39 соответственно).

Анализ 422 отраслей производства выявил, что риск РЛ повышен у рабочих, занятых на производстве цемента, извести, гипса, электродвигателей, генераторов, трансформаторов, литье металлов, добыче и агломерации каменного угля и добыче угля и лигнита, извлечении торфа (табл. 4) [19—21].

Для изучения риска РЛ, связанного с занятостью в определенной отрасли у женщин, проанализированы 179 отраслей производства. При этом выявлено, что статистически значимое повышение риска РЛ у женщин связано с работой в сфере производства древесины, изделий из нее и из пробки, кроме мебели, готовых металлоизделий, других металлических изделий, у работниц библиотек, архивов, музеев и других культурных и спортивных учреждений (см. табл. 4) [19—21].

При изучении связи между воздействием на рабочем месте отдельных веществ (факторов) и риском РЛ выявлено, что он повышен у лиц, подвергающихся воздействию металлов: хрома, никеля, мышьяка, кадмия и их соединений. Воздействие хрома, кадмия и никеля отмечалось преимущественно в отраслях, связанных с производством металла, контакт с мышьяком — в основном в сельском хозяйстве и химической промышленности. Самый высокий риск был отмечен у лиц, подвергающихся воздействию паров мышьяка (ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,24 до 4,36). После корректировки по другим факторам, включая металлы, статистически значимое повышение риска сохранилось только для воздействия пыли и паров мышьяка (ОР 1,72 при 95% ДИ от 1,10 до 2,69). У лиц, подвергающихся воздействию одновременно всех четырех изучаемых металлов, риск статистически значимо повышен в 3 раза и более (ОР 3,35 при 95% ДИ от 1,25 до 8,97).

Нами выявлена статистически значимая связь между длительностью воздействия пыли хрома и риском РЛ ($p = 0,01$). Увеличение кумулятивной экспозиции к пыли хрома также приводило к статистически значимому линейному росту ОР ($p = 0,01$). Выявлена статистически значимая связь между длительностью экспозиции к парам и пыли мышьяка и риском РЛ. Корректировка по другим металлам не повлияла на полученные результаты. Таким образом, выявлена причинная связь между воздействием хрома и мышьяка на рабочем месте и РЛ.

Мы также выявили повышенную смертность от РЛ среди рабочих, подвергающихся воздействию кристаллического кремния [22], у работников бойни и сельскохозяйственных рабочих, имеющих контакт с живым скотом [21].

В нашем исследовании, проведенном в России и других странах Центральной и Восточной Европы, не выявлена связь между воздействием асбеста и риском РЛ. Для асбеста ОР в целом составил 0,92 (95% ДИ от 0,73 до 1,15), для амфиболов — 0,93 (95% ДИ от 0,60 до 1,45), для хризотила — 0,77 (95% ДИ от 0,56 до 1,05). Увеличение интенсивности и длительности экспозиции к асбесту не привело к росту риска РЛ ($p = 0,46$; $p = 0,60$; $p = 0,35$ соответственно). Этот результат можно объяснить тем, что в России и странах Восточной и Центральной Европы в основном используют хризотил, который, скорее всего, менее «канцерогенен», чем другие типы асбеста. Это предположение подтверждается тем, что в Англии, где

Таблица 3

Риск РЛ в зависимости от профессии

Коды ISCO	Профессия	Случай	Контроль	ОР ^a	95% ДИ
Мужчины					
331	Бухгалтеры и кассиры	33	25	1,81	1,03—3,24
400	Управляющие (оптовой и розничной торговли)	15	8	2,71	1,04—6,99
62 105	Рабочие на ферме	67	45	1,67	1,08—2,60
62 410	Работники животноводства	22	10	2,54	1,09—5,88
711	Горные рабочие и работники каменоломен	100	49	2,17	1,47—3,23
832	Инструментальщики, раскройщики металла и разметчики	32	17	2,56	1,34—4,94
83 290	Прочие инструментальщики, лекальщики	22	6	4,77	1,85—12,41
849	Механики-сборщики	157	136	1,33	1,03—1,73
87	Слесари-сантехники, сварщики, металлоремонтники, монтажники	232	176	1,34	1,07—1,68
872	Сварщики, газорезчики	106	74	1,42	1,02—1,97
89	Стеклодувы, гончары	25	11	2,55	1,18—5,50
891	Стеклодувы, резчики и шлифовщики стекол	12	1	9,63	1,21—77,4
971	Докеры и грузчики	97	64	1,49	1,04—2,12
Женщины					
06	Медицинские работники, дантисты, ветеринары	13	11	2,54	1,01—6,31
191	Библиотекари, архивисты и кураторы	12	3	7,03	1,80—27,80
79 510	Швеи	11	6	3,63	1,12—10,23

^a Скорректировано по возрасту и курению.

исследование проводилось по тому же протоколу, было обнаружено статистически значимое двукратное повышение риска у рабочих, подвергающихся воздействию амфиболов (ОР 1,91 при 95% ДИ от 1,06 до 3,45) [23]. Мы не выявили связи между воздействием искусственного стекловолокна и керамического волокна и риском РЛ.

Загрязнение воздуха помещений

Одним из факторов, возможно, влияющим на риск РЛ, является загрязнение воздуха помещений продуктами сгорания топлива, которое используется для приготовления пищи и для отопления. В современных условиях в этих целях применяют очищенные виды топлива. Однако в прошлом (а в сельских районах в некоторых

странах и до сих пор) использовались твердые виды топлива, т. е. дрова, уголь, торф [24].

Продукты сгорания твердых видов топлива содержат большое количество различных загрязнителей, в том числе твердые частицы, окись углерода, двуокись азота, окиси серы, формальдегид, ПАУ. Результаты нескольких исследований, проведенных в основном в Китае, показали, что у женщин, подвергавшихся дома воздействию дыма угольных печей, повышен риск РЛ [24].

В нашем исследовании отмечено повышение риска РЛ у тех лиц, кто когда-либо использовал твердые виды топлива как для приготовления пищи дома, так и для обогрева жилых помещений. Связь между продолжительностью использования твердых видов топлива для приго-

Таблица 4

Риск РЛ в зависимости от отрасли производства (код NACE)

Коды NACE	Отрасль производства	Случай	Контроль	ОР ^a	95% ДИ
Мужчины					
10	Добыча угля и лигнита, извлечение торфа	94	55	1,75	1,20—2,57
101	Добыча и агломерация каменного угля	71	44	1,66	1,09—2,54
265	Производство цемента, извести и гипса	16	4	3,62	1,11—12,00
275	Литье металлов	39	27	2,00	1,17—3,45
311	Производство электродвигателей, генераторов, трансформаторов	40	22	2,18	1,24—3,86
Женщины					
20	Производство древесины, изделий из нее и из пробки, кроме мебели	8	2	7,47	1,45—39,88
28	Производство готовых металлоизделий, кроме машин и оборудования	22	10	2,51	1,10—5,68
287	Производство других готовых металлических изделий	13	4	3,99	1,12—13,95
92	Культурная, спортивная деятельность, отдых	41	26	2,20	1,21—3,82
925	Библиотеки, архивы, музеи и другие культурные учреждения	15	4	7,74	2,33—26,21

^a Скорректировано по возрасту и курению.

товления пищи и риском развития РЛ была выражена в Венгрии, Польше и Румынии, слабо выражена в России и отсутствовала в Чехии и Словакии. ОР был выше у курящих лиц по сравнению с некурящими [25].

Питание

Результаты эпидемиологических исследований по изучению роли питания в этиологии РЛ противоречивы. Например, по данным некоторых эпидемиологических исследований, употребление пищи, богатой свежими овощами и фруктами, снижает риск РЛ [26; 27]. Однако в других исследованиях защитный эффект потребления свежих овощей, например моркови, не был выявлен [28—30]. В некоторых эпидемиологических исследованиях показано, что продукты животного происхождения, а именно мясо, сливочное масло, молоко и т. д., повышают риск РЛ, в других исследованиях подобная связь не выявлена [26—31]. Причиной противоречий в результатах эпидемиологических исследований в первую очередь является то, что потребление многих компонентов пищи взаимосвязано и поэтому трудно, а иногда и невозможно определить, какой из них влияет на риск заболевания. Например, люди, потребляющие много мяса, часто едят больше сливочного масла и дру-

гих молочных продуктов, и соответственно, много белков, насыщенных жиров, их рацион высококалориен, так как мясо является наиболее энергоемким продуктом. В то же время люди, потребляющие меньше мяса и молочных продуктов, едят больше круп и овощей. Кроме того, влияние типа питания на риск РЛ может быть модифицировано другими факторами, например курением — основным ФР РЛ.

В исследовании «случай—контроль» мы изучили роль питания в этиологии РЛ отдельно среди курящих и никогда не куривших больных РЛ. Мы показали, что эффект потребления различных продуктов питания на риск РЛ различен в группах никогда не куривших и курящих участников исследования. В целом потребление ни одного из изученных продуктов питания не повышало риск РЛ у никогда не куривших лиц. В то же время среди курящих отмечено статистически значимое повышение риска в связи с частым потреблением не только продуктов животного происхождения, но и некоторых овощей и фруктов. У лиц, которые ели мясо каждый день, ОР составил 1,79 (95% ДИ от 1,34 до 2,41), причем ОР увеличивался в зависимости от частоты потребления мяса ($p = 0,001$). Достоверное повышение риска у курящих было связано также с ежедневным потреблением пече-

ни (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,18 до 1,88; $p < 0,001$ для тренда), молока (ОР 1,20 при 95% ДИ от 1,01 до 1,43; $p = 0,040$ для тренда), соленой рыбы (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,02 до 1,60; $p = 0,029$ для тренда), лука (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,09 до 1,73; $p = 0,004$ для тренда), помидоров (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,10 до 1,73; $p = 0,018$ для тренда), других свежих овощей (ОР 1,64 при 95% ДИ от 1,30 до 2,07; $p = 0,001$ для тренда), апельсинов, грейпфрутов и лимонов (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,03 до 1,60; $p = 0,005$ для тренда), других свежих фруктов (ОР 1,22 при 95% ДИ от 1,00 до 1,49; $p = 0,017$ для тренда).

Как отмечено выше, у никогда не куривших статистически значимого повышения риска, связанного с частым потреблением этих или других продуктов, не отмечено. Однако у никогда не куривших снижение риска РЛ было вызвано частым потреблением рыбы, как свежей, так и замороженной (ОР = 0,52; 95% ДИ 0,28—0,99; $p = 0,022$ для тренда), моркови (ОР = 0,39; 95% ДИ 0,20—0,794; $p = 0,019$ для тренда), капусты (ОР = 0,29; 95% ДИ 0,15—0,55; $p = 0,002$ для тренда). Защитный эффект перечисленных продуктов питания, который был выявлен у никогда не куривших, отсутствовал у курящих лиц.

Как известно, защитный эффект моркови приписывают каротиноидам, а именно β -каротину, который содержится в большом количестве в моркови. Защитное влияние крестоцветных овощей, которое было выявлено в эпидемиологических исследованиях [28; 32; 33], связывают с содержанием в них изотиоцианитов — веществ, которые участвуют в метаболизме канцерогенных веществ. Изотиоцианиты ингибируют некоторые ферменты системы цитохрома P450, в результате чего в эксперименте снижают частоту развития опухолей, индуцированных ТСНА [34].

Полученные нами результаты еще раз подчеркивают, что курение, которое является главным ФР РЛ, модифицирует влияние питания на риск, усиливает у курящих эффект компонентов питания, повышающих риск, и сводит на нет эффект компонентов питания, снижающих риск. Это предположение подтверждается результатами рандомизированных интервенционных исследований, в которых прием β -каротина, токоферола и других витаминов не повлиял на риск РЛ у курящих мужчин, а в финском исследовании смертность от РЛ в группе курящих мужчин, получавших β -каротин, была выше, чем в контрольной группе [35].

Генетическая предрасположенность

Представленные данные указывают на то, что РЛ развивается в результате воздействия факторов окружающей среды и образа жизни, в первую очередь курения, которое является доминирующим ФР. Однако РЛ заболевают не все курящие. В связи с этим можно предположить, что индивидуальный риск РЛ, кроме курения и других менее значимых ФР, скорее всего, определяется индивидуальной предрасположенностью к его развитию. Данные о семейной предрасположенности к развитию РЛ нет. Результаты молекулярно-генетических исследований, выполненных в последние годы, достаточно противоречивы, но при этом указывают на возможную связь между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл, вос-

падение и многие другие ключевые процессы канцерогенеза, и риском РЛ [35].

Доступность панелей, позволяющих «метить» (идентифицировать) SNPs (полиморфизм единичных нуклеотидов) на протяжении практически всего генома, значительно расширила возможности выявления часто встречающихся генетических вариантов и анализа их связи с риском злокачественных опухолей. В рамках международного многоцентрового исследования РЛ проведен анализ всего генома 4435 больных РЛ и 7272 здоровых людей. Использовался Illumina Sentrix HumanNap300 Bead Chip, содержащий 317139 SNPs, которые «покрывают» около 80% всех часто встречающихся геномных вариантов. В результате были идентифицированы участки генома, содержащие варианты ДНК, которые значительно чаще встречались у больных РЛ, чем у здоровых лиц. Первый участок (локус) расположен на длинном плече хромосомы 15 (15q25) [36], второй — на коротком плече хромосомы 5 (5p15) [37]. Ассоциация с риском РЛ была наиболее выражена для двух SNPs (rs1051730, rs8034191). Риск РЛ наиболее высок у лиц, гомозиготных (С/С) по rs8034191 (ОР 1,8 при 95% ДИ от 1,6 до 2,0). Риск выше для аденокарциномы, чем для плоскоклеточного рака, выше у лиц моложе 50 лет и у женщин, но не зависит от статуса курения. Наиболее высокий кумулятивный риск (около 24%) РЛ имеют гомозиготные (С/С) по rs8034191 индивиды, которые продолжают курить. Риск значительно ниже у индивидов с тем же генотипом, отказавшихся от курения (около 8%). У курящих индивидов с распространенным генотипом (Т/Т) кумулятивный риск РЛ ниже (15%), чем у курящих гомозигот с редким генотипом (С/С), — 15%. Риск еще ниже у гомозигот с распространенным генотипом Т/Т, которые отказались от курения (4%).

На идентифицированном участке хромосомы 15 q25 расположены несколько генов (гены ацетилхолиновых рецепторов никотина — *CHRNA5*, *CHRNA3*, *CHRNA4*), которые взаимодействуют с никотином и другими токсинами, содержащимися в табачном дыме. Эти гены включаются (активируются) никотином и другими компонентами табачного дыма и приводят к инициации канцерогенеза.

Локус на коротком плече хромосомы 5p15 содержит два SNPs (rs402710, rs273610). У индивидов, гетеро- и гомозиготных по этим SNPs, повышен риск развития рака. Однако этот риск ниже, чем для SNPs, расположенных на хромосоме 15q25. Наиболее высокий риск отмечен у индивидов, гомозиготных по rs402710 (ОР 1,4 при 95% ДИ от 1,2 до 1,6). Риск не зависит от статуса курения, гистологической формы опухоли, возраста и пола. Локус 5p15 содержит ген *hTERT*, который регулирует продукцию теломеразы и поддерживает сохранность теломеров.

Таким образом, РЛ можно отнести к социально значимым болезням. Основной причиной (ФР) его является курение. Соответственно основным эффективным методом снижения заболеваемости и смертности от этого заболевания в России является профилактика курения. Снижение интенсивности воздействия других второстепенных ФР вряд ли повлияет на популяционные заболеваемость и смертность, так как влияние этих факторов на риск РЛ достоверно выше у курящих, чем у некурящих. Оценка индивидуальной генетической предрасположен-

ности к РЛ может стать в будущем основой для индивидуальной профилактики, а возможно, индивидуализированного лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX / Eds. M. P. Curado, B. Edvard, H. R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue & P. Boyle. — Lyon: IARC, 2008. — 837 p. (International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication N 160).
2. WHO Statistical Information System (WHOSIS). — URL: <http://www.who.int/whosis> (дата обращения: 24.03.2010).
3. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2010. — 255 с.
4. Статистика злокачественных опухолей в России и странах СНГ в 2006 году / Под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — № 2 (прил. 1). — С. 8—151.
5. Cancer Statistics / Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M. // *Cancer J. Clinic.* — 2006. — Vol. 6, N 2. — P. 106—130.
6. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-2 Study / Eds. A. Berrino, R. Capocaccia, O. Esteve, G. Gata, T. Hakulinen. — Lyon: IARC, 1999. — 572 p. (International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication N 151).
7. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. — СПб.: КОСТА, 2006. — 438 с.
8. Thun M. J., Henley S. J. Tobacco // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds. D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — Oxford University Press, 2006. — P. 217—242.
9. Заридзе Д. Г. Профилактика рака: руководство для врачей. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 221 с.
10. High Cumulative Risk of Lung Cancer Death among Smokers and Nonsmokers in Central and Eastern Europe / Brennan P., Crispo A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabianova E., Boffetta P. // *Am. J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 164. — P. 1233—1241.
11. Герасименко Н. Ф., Заридзе Д. Г., Сахарова Г. М. Здоровье или табак: цифры и факты. — М., 2007. — 80 с.
12. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer // *Scan. J. Work Environ Health.* — 2002. — Vol. 28 (Suppl 2). — P. 30—40.
13. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia / Zaridze D., Maximovitch D., Zemlyanaya G., Aitakov Z. N., Boffetta P. // *Int. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 75. — P. 335—338.
14. Boyce J. D. Ionizing radiation // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — Oxford: University Press, 2006. — P. 259—293.
15. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk / Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fletcher T., Brennan P. // *Int. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 115. — P. 263—267.
16. Земляная Г. М., Заридзе Д. Г. Загрязнение воздуха жилых помещений радоном и риск развития рака легкого // *Экспер. онкол.* — 1991. — Т. 13, № 6. — С. 3—7.
17. Health effects of Exposure to Radon: BEIR VI, National Academy Press, Washington D. C., 1999.
18. Siemiatycki J., Richardson L., Boffetta P. Occupation // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds. D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — Oxford: University Press, 2006. — P. 222—354.
19. Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study / Bardin-Mikolajczak A., Lissowska J., Zaridze D., Janout V., Fevotte J., Fletcher T., Mannetje A., Brennan P., Boffetta P. // *Cancer Causes Control.* — 2007. — Vol. 18. — P. 645—654.
20. Lung cancer and occupation in nonsmokers. A multicentric case-control study in Europe / Zeka A., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Brennan P., Boffetta P. // *Epidemiology.* — 2006. — Vol. 17. — P. 615—623.
21. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals / Durusoy R., Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Janout V., Fevotte J., Fletcher T., Brennan P. // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118. — P. 2543—2547.
22. Occupational Exposure to Crystalline Silica and Risk of Lung Cancer. A Multicenter Case-Control in Europe / Cassidy A., Mannetje A., Martie van Tongeren M., Field J. K., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Fletcher T., Brennan P., Boffetta P. // *Epidemiology.* — 2007. — Vol. 18. — P. 36—43.
23. Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe / Carel R., Olsson A. C., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Brennan P., Boffetta P. // *Occup. Environ. Med.* — 2007. — Vol. 64. — P. 502—508.
24. Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China / Kleinerman R. A., Wang Z., Wang L., Metayer C., Zhang S., Brenner A. V., Zhang S., Xia Y., Shang B., Lubin J. H. // *J. Occup. Environ. Med.* — 2002. — Vol. 44, N 4. — P. 338—344.
25. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: The IARC international multicentre case-control study in Eastern / Central Europe and the United Kingdom / Lissowska J., Bardin-Mikolajczak A., Fletcher T., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Brennan P., Boffetta P. // *Am. J. Epidemiology.* — 2005. — Vol. 162. — P. 326—333.
26. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England / Darby S., Whitley E., Doll R., Key T., Silcocks P. // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 84, N 5. — P. 728—735.
27. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay / De Stefani E., Brennan P., Boffetta P., Mendilaharsu M., De neo-Pellegrini H., Ronco A., Olivera L., Kasdorf H. // *Lung Cancer.* — 2002. — Vol. 35, N 1. — P. 43—51.
28. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers / Brennan P., Fortes C., Butler J., Agudo A., Benhamou S., Darby S., Gerken M., Jokel K. H., Kreuzer M., Mallone S., Nyberg F., Pohlmann H., Ferro G., Boffetta P. // *Cancer Causes Control.* — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 49—58.
29. Dietary habits and risk of lung cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan by sex and smoking habit / Ozasa K., Watanabe Y., Ito Y., Suzuki K., Tamakoshi A., Seki N., Nishino Y., Kondo T., Wakai K., Ando M., Ohno Y. // *Jpn. J. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 92, N 12. — P. 1259—1269.
30. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women / Kreuzer M., Heinrich J., Kreienbrock L., Rosario A. S., Gerken M., Wichmann H. E. // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 100, N 6. — P. 706—713.
31. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women / Alavanja M. C., Field R. W., Sinha R., Brus C. P., Shavers V. L., Fisher E. L., Curtin J., Lynch C. F. // *Lung Cancer.* — 2001. — Vol. 34, N 1. — P. 37—46.
32. Southern cooking and lung cancer / Mohr D. L., Blot W. J., Tousey P. M., Van Doren M. L., Wolfe K. W. // *Nutr. Cancer.* — 1999. — Vol. 35, N 1. — P. 34—43.
33. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers / Seow A., Poh W. T., Teh M., Eng P., Wang Y. T., Tan W. C., Chia K. S., Yu M. C., Lee H. P. // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 97, N 3. — P. 365—371.
34. Ruano-Ravina A., Figueiras A., Barros-Dios J. M. Diet and lung cancer: a new approach // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2000. — Vol. 9, N 6. — P. 395—400.
35. Group TA-TBCCPS / The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 1029—1035.
36. Заридзе Д. Г. Молекулярная эпидемиология злокачественных опухолей // *Биохимия.* — 2008. — Т. 73, №5. — С. 661—674.
37. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25 / Hung R. J., McKay J. D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Lathrop M., Brennan P. // *Nature.* — 2008. — Vol. 452, N 7187. — P. 633—637.
38. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33 / McKay J. D., Hung R. J., Gaborieau V., Boffetta P., Chabrier A., Byrnes G., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Lathrop M., Brennan P. // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40, N 12. — P. 1404—1406.

Anush Felixovna Mukeria¹, David Georgievich Zaridze²

LUNG CANCER EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Epidemiology Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

² MD, PhD, Professor, Head, Tumor Epidemiology Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Mukeria Anush Felixovna, Tumor Epidemiology Department, Carcinogenesis Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448; e-mail: moukeria@crc.umos.ru

Lung cancer mortality is decreasing worldwide. However the rate in Russia remains high. In many Russian regions lung cancer mortality in males is higher than in most world countries. Female lung cancer mortality is very low because Russian women began to smoke much later than men. In Russia smoking is the cause of death in 90% of all lung cancers in males. The rate of lung cancer deaths caused by smoking in females is low. In countries where women began to smoke earlier smoking accounts for 65 to 75% of fatal lung cancers. Other risk factors include home radon exposure, occupational factors, carcinogenic solid fuel combustion products, nutrition habits. Molecular epidemiologic studies suggest a potential causative relationship between polymorphism of genes, regulating metabolism of carcinogenic substances, cell cycle and other key carcinogenesis processes, and lung cancer.

Key words: lung cancer, smoking, occupational carcinogens, radon, nutrition, gene polymorphism.

Игорь Александрович Файнштейн¹, Рамиз Камрадинович Валиев²

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ТЕЛА И ХВОСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Аспирант, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение радиохирургии, Файнштейн Игорь Александрович; e-mail: ANAPAR1@yandex.ru

В представленном обзоре литературы рассматривается проблема хирургического лечения местнораспространенного рака тела и хвоста поджелудочной железы. Приведены современные данные о диагностике, об особенностях и результатах хирургического лечения.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, тело и хвост, хирургическое лечение.

Инвазивная протоковая аденокарцинома хвоста и тела поджелудочной железы (ПЖ) встречается значительно реже, чем аденокарцинома головки ПЖ. В обзоре S. F. Sener и соавт. (1995) приведены данные более чем о 100 000 больных раком ПЖ с 1985 по 1995 г. [1]. Частота поражения головки преобладала (78%), тогда как в теле и хвосте опухоль встречалась при каждой локализации в 11% случаев. Другие авторы приводят сходные данные [2—6]. По сведениям К. С. Conlon, из 2231 пациента с опухолью ПЖ у 502 (23%) был обнаружен рак тела или хвоста ПЖ [7]. S. F. Sener и соавт. показали, что соотношение между локальными (1) и распространенными (4) стадиями при раке головки составило 0,70, при раке тела — 0,24 и при поражении хвоста — 0,10 [1]. Причинами столь очевидной разницы авторы считают не биологические различия, а более позднюю диагностику. В исследовании A. Andrén-Sandberg и соавт. (1999) рак тела и хвоста ПЖ встречается у $1/3$ пациентов.

При этом для стандартного вмешательства опухоль считается резектабельной лишь в 5—10% случаев. Причиной нерезектабельности у 30—40% больных является местное распространение, у 50—60% — дистальные метастазы [8]. По данным M. F. Brennan и соавт. (1996) [9], к моменту установления диагноза операбельны лишь 8—10% пациентов, по данным G. Sperti и соавт. — 16% [10].

ДИАГНОСТИКА РАКА ТЕЛА И ХВОСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В отличие от опухолей, расположенных в головке железы, при которых обструктивная желтуха может быть

относительно ранним симптомом, при поражении тела и хвоста клинические симптомы появляются поздно и не являются специфичными [8; 11]. Достаточно часто обнаруживаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, такие, как тошнота, анорексия, раннее насыщение, дисфункция кишечника. Это приводит к безуспешной эмпирической терапии, что становится причиной запоздалой диагностики. R. R. Dalton и соавт. [5] на материале клиники Мейо отметили, что у 92% пациентов медиана существования клинических симптомов составила 6 мес. В целом симптомы неясны и неспецифичны, преобладают боли в животе или спине и потеря массы тела. Другие авторы публиковали сходные наблюдения [2; 12].

Физикальные данные при этом очень скудны. Менее 5% больных госпитализируются с пальпируемой опухолью или асцитом. Результаты лабораторных исследований обычно сохраняются в пределах нормы, и лишь при повышении уровня плазменного маркера СА 19-9 более 500 ед/л можно предположить протоковый рак [13].

Методы, применяемые для диагностики рака тела и хвоста ПЖ, описаны в порядке возрастания сложности K. С. Conlon и соавт. (2001):

1. Анамнез и физикальные данные.
2. Биохимические исследования (печеночные пробы, амилаза плазмы).
3. Определение опухолевых маркеров.
4. Рентгеновское исследование легких.
5. Ультразвуковое исследование (УЗИ).
6. Тонкослойная компьютерная томография (КТ).
7. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография.
8. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.
9. Эндоскопическое УЗИ.

10. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

11. Лапароскопическое УЗИ.

Тонкослойная КТ служит методом выбора для дооперационного стадирования. Этот метод является высокоточным при выявлении нерезектабельности вследствие метастатического или местного распространения процесса с вовлечением магистральных сосудов или соседних органов, таких, как двенадцатиперстная кишка, почка, желудок, селезенка. Усовершенствование технологии КТ избавляет от необходимости применения прямой ангиографии.

Может быть выполнена КТ-ангиография, которая позволяет хорошо визуализировать артериальную и венозную систему. Анатомические варианты и (или) вовлечение сосудов в опухоль могут определить план операции [14]. Тем не менее в ряде исследований показано, что, несмотря на применение современных компьютерных технологий, у 25% пациентов, считавшихся операбельными, во время операции обнаруживается нерезектабельная опухоль. Другие неинвазивные методы, такие, как магнитно-резонансная томография, эндоскопическое УЗИ или ПЭТ, несмотря на утверждения некоторых авторов, не доказали преимуществ перед КТ [14].

Морфологическая верификация диагноза осуществляется после забора материала одним из следующих методов: чрескожная аспирация под контролем КТ или УЗИ, ретроградная холангиопанкреатография со щеточной биопсией, эндоскопическая под контролем УЗИ трансдуоденальная тонкоигольная биопсия, лапароскопия [15]. В настоящее время все большее число медицинских центров берут на вооружение лапароскопию в качестве диагностического метода при подозрении на местнораспространенный рак тела и хвоста ПЖ. Лапароскопия и лапароскопическое УЗИ в комбинации с современной КТ является точным, щадящим и недорогим методом определения резектабельности [14; 16; 17].

Сторонники определения стадии опухоли на основании лапароскопического исследования полагают, что этот метод особенно полезен для больных с поражением тела и хвоста ПЖ, поскольку частота распространенных стадий, не выявляемых лучевыми методами, высока. R. E. Jimenez и соавт. (2000) сообщили о 125 пациентах с I и II стадиями рака ПЖ. У 47 из этих больных выявлен дистальный рак, а при лапароскопическом исследовании у 39 — неоперабельные формы [18]. Аналогичные результаты получены К. С. Conlon и соавт. (2000), которые при лапароскопическом исследовании выявили нерезектабельные поражения у 150 (29%) из 516 пациентов с резектабельной, по результатам других исследований, опухолью [19]. Следует отметить, однако, что в большинстве случаев выявленные наблюдения относятся к метастатической болезни.

Традиционно рак ПЖ, локализованный в теле и хвосте ПЖ, считается смертельным заболеванием, при котором абсолютное большинство больных госпитализируются поздно с распространенной и нерезектабельной опухолью. При этом заболевании 5-летняя выживаемость остается низкой; общепринята пессимистическая точка зрения на терапевтические возможности современной онкологии. Однако результаты недавно проведенных исследований поставили под сомнение этот тезис и по-

зволили предположить, что при сравнении поражения головки и тела ПЖ по стадиям выживаемость окажется одинаковой [19]. Так, в большом одноцентровом исследовании показано, что годовая и 5-летняя выживаемость после резекции при правостороннем поражении ПЖ составила соответственно 64 и 17%, а при поражении тела и хвоста — 50 и 15% [20].

Собственно местнораспространенная опухоль со сдавлением или прорастанием спленопортomezентериального соединения не является противопоказанием к операции, поскольку резекция и восстановление вены технически возможны и в некоторых случаях сопровождаются продолжительной выживаемостью [21]. Однако при опухолях тела и хвоста ПЖ прорастание спленопортomezентериального соединения часто сопровождается вовлечением чревной, печеночной или верхней брыжечной артерий, что, по мнению этих авторов, превращает ситуацию в нерезектабельную. В отсутствие отдаленных метастазов эти пациенты становятся кандидатами для комбинированного лечения, в то время как больным с метастатической болезнью может быть предложено лекарственное или симптоматическое лечение.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

При опухолях тела и хвоста ПЖ дистальная панкреатэктомия и спленэктомия являются операцией выбора. Техника этого вмешательства была описана в 1913 г. [8]. Большинство исследователей считают, что сохранение селезенки технически возможно, но опасно по онкологическим соображениям. Однако R. Schwarz и соавт. в 1999 г. на материале из Sloan — Kettering Memorial Center показали, что при многофакторном анализе спленэктомия наряду с метастазами в регионарных лимфатических узлах, диаметром опухоли и степенью ее дифференцировки является независимым фактором неблагоприятного прогноза. Общая выживаемость после спленэктомии составила 12,2 мес против 17,8 мес без нее ($p < 0,005$) [22]. Однако этот вывод нельзя считать вполне корректным, поскольку исследование не являлось рандомизированным и выбор хирургами объема операции мог зависеть от вовлечения селезеночной вены, что и определяло худший результат.

При стандартном вмешательстве ПЖ пересекают над воротной веной, а селезеночную вену — у ее устья. Селезеночную артерию лигируют у места отхождения от чревного ствола. ПЖ с окружающими тканями выделяют из брюшинного пространства. Если опухоль инфильтрирует перешеек, может быть выполнена расширенная резекция. ПЖ в таком случае резецируют правее воротной вены с оставлением полоски ткани железы вдоль двенадцатиперстной кишки и с сохранением крючковидного отростка. В ходе вмешательства рекомендуется сохранять нижнюю панкреатодуоденальную артерию.

В обзоре T. P. Wade и соавт. (1995) у 29 из 1970 пациентов был выявлен рак тела и хвоста ПЖ и выполнена дистальная или радикальная субтотальная панкреатэктомия. Периоперационная летальность составила 21%, что существенно выше, чем после панкреатодуоденальной резекции по поводу рака головки — 8% [23]. Причины такого соотношения недостаточно ясны. У этих пациентов с

локализованной опухолью медиана продолжительности жизни составила 20 мес. С. D. Johnson и соавт. (1993) отметили, что поражение тела и хвоста ПЖ выявлено у 105 из 709 больных, находившихся на лечении в Манхейме с 1972 по 1989 г. [4]. Только у 12% пациентов выполнена резекция железы. Из них у 6 больных произведена тотальная панкреатэктомия, у остальных — левосторонняя гемипанкреатэктомия. Медиана продолжительности жизни после резекции составила 13 мес, 2 больных пережили 40 мес. В противоположность этому сообщению М. F. Vrennap и соавт. (1996) полагают, что тотальная панкреатэктомия должна применяться в очень редких случаях [3]. Из 34 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, только у 3 (9%) потребовалась панкреатэктомия. Общая 5-летняя выживаемость при этом составила 14%, и 3 пациента живут более 5 лет.

Размеры опухоли и состояние лимфатических узлов были важными прогностическими факторами выживаемости. Более поздний анализ тех же авторов показал, что после тотальной панкреатэктомии было больше осложнений, а продолжительность жизни оказалась меньше, чем после панкреатодуоденальной резекции или дистальной резекции ПЖ. По данным этих авторов, резектабельность при поражении тела или хвоста ПЖ составила 12% по сравнению с 28% при поражении головки. После операции умер один пациент.

В большинстве наблюдений диаметр опухоли превышал 2 см, метастазы в лимфатических узлах обнаружены в 50% случаев. Медиана продолжительности жизни при поражении тела и хвоста ПЖ составила соответственно 15 и 10 мес, 5-летняя выживаемость — 15%. В этом анализе, в отличие от ситуации после резекции головки ПЖ, ни состояние краев резекции, ни поражение лимфатических узлов не влияли на прогноз.

Роль расширенной лимфаденэктомии также спорна. По данным анатомических исследований, тело и хвост ПЖ дренируются двумя большими лимфатическими коллекторами — селезеночным и нижним панкреатическим, которые заканчиваются в лимфатических узлах, расположенных слева от чревной и верхней брыжеечной артерий [24; 25]. Во время стандартной диссекции регионарные лимфатические узлы вдоль чревной артерии и ее ветвей удаляют. В этой группе, а также в группе узлов, расположенных вдоль нижнего края тела ПЖ, метастатически пораженными оказались более 80% [25]. Однако некоторые хирурги, особенно японские, декларируют более радикальную диссекцию, которая включает парааортальные лимфатические узлы, а также экстрапанкреатическое нервное сплетение [25; 26].

М. Kaedahara и соавт. (1996) обнаружили метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов в 20% случаев, инвазию нервного сплетения — у 14 из 20 пациентов, у которых была предпринята расширенная резекция. Наиболее часто опухолевая инвазия распространялась на селезеночное сплетение, но у 20% больных была также обнаружена инвазия верхнего брыжеечного сплетения.

Поскольку опухоль нередко врастает в соседние органы, считается показанной расширенная резекция единым блоком, включающая вовлеченные органы. В исследовании М. Shour и соавт. (2003) были оценены

результаты расширенных (с резекцией сосудов и соседних органов) дистальных резекций ПЖ [27]. Из 513 больных с поражением тела и хвоста ПЖ были оперированы 57 (11%); у 22 была выполнена расширенная резекция, из них у 14 — резекция соседних органов, у 8 — резекция воротной вены. Потеря крови, трансфузия крови и длительность операции были больше при расширенных операциях ($p = 0,02$; $p = 0,01$; $p = 0,02$ соответственно). Медиана продолжительности жизни у больных после расширенной резекции составила 15,9 мес, без нее — 5,8 мес ($p < 0,0001$). Общая 5- и 10-летняя выживаемость после расширенной резекции достигала соответственно 22 и 18%, после стандартной — 8 и 8%, без резекции вследствие местного распространения — 0 и 0. Авторы сделали вывод об оправданности расширенной дистальной панкреатэктомии при местнораспространенном раке тела и хвоста ПЖ.

R. R. Dalton и соавт. (1992) показали, что в 11 из 26 вмешательств кроме ПЖ и селезенки резецировались другие органы [5]: ободочная кишка — у 6 пациентов, желудок — у 4, надпочечник — у 3, почка — у одного. Пациенты, которым была выполнена расширенная резекция, дольше оставались в стационаре — в среднем 21 день, тогда как после стандартной резекции — 14 дней. Медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни после расширенной и стандартной операции статистически значимо не различались: 3 и 6 мес против 6 и 10 мес соответственно. Однако проявления рецидива заболевания были различными: после расширенных операций интраабдоминальный внепеченочный компонент был выявлен у 78% больных, тогда как после стандартных — у 25%.

Как отмечено выше, общепринятой является точка зрения, согласно которой резекция ПЖ показана при локальной опухоли без вовлечения крупных артерий. Вместе с тем дистальная резекция железы единым блоком с вовлеченными артериальными сосудами могла бы повысить резектабельность у больных с поражением тела или хвоста ПЖ и, значит, дать шанс на излечение большему числу пациентов.

W. Kimura и соавт. (1997) опубликовали наблюдение операции Appleby у 54-летнего пациента с поражением тела ПЖ. После операции у этого больного был купирован болевой синдром, восстановилась масса тела. Спустя 18 мес он вернулся к работе, хотя через 8 мес после операции был выявлен рецидив болезни [28]. Этими же авторами в литературном обзоре найдены еще 11 аналогичных наблюдений. Медиана продолжительности жизни у этих пациентов составила 6,6 мес, один пациент жив 13 лет после операции. Делается вывод о том, что, хотя прогноз после операции Appleby остается неудовлетворительным, качество жизни у оперированных больных улучшается.

S. Bonnet и соавт. (2009) применили «модифицированную» операцию Appleby без гастрэктомии при местнораспространенном раке тела ПЖ. Эта техника позволяет выполнять радикальное удаление опухоли, уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни и прогноз в целом. Главными осложнениями этого вмешательства являются панкреатические свищи и ишемия желудка. Дооперационная эмболизация общей печеночной артерии может стимулировать образование коллате-

ральных сосудов и уменьшить риск ишемии желудка. Предполагается, что такого рода вмешательства могут быть применены и у больных с локализованными поражениями для повышения радикализма операции [29].

Ф. Mizutani (2009) выполнил 2 успешных вмешательства этого объема [30]. Отдаленные результаты этих вмешательств изучены S. Hirano и соавт. (2007). За 7 лет 23 пациентам по поводу местнораспространенного рака тела ПЖ была выполнена дистальная резекция ПЖ с резекцией ветвей чревной артерии [31]. Реконструкция артериальной системы не производилась, но до операции обычно выполняли эмболизацию общей печеночной артерии для усиления коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии. Смертельных исходов после этих операций не было, однако число осложнений было достаточно высоким — 48%. Основными из них были панкреатические свищи и ишемическое поражение желудка. При этом не указывается, как часто и какого объема предпринимались повторные вмешательства. Вопреки ожиданиям послеоперационная диарея не была выраженной. Тяжелый болевой синдром у 10 больных был купирован сразу после операции. В краях резекции опухолевые клетки не обнаружены у 21 (91%) пациента. Годичная и 5-летняя выживаемость составила 71 и 42% с медианой продолжительности жизни 21 мес. У 2 больных развился местный рецидив, у 6 — метастазы в печени. Одним из выводов данного исследования является тезис о том, что дистальная резекция ПЖ в сочетании с резекцией ветвей чревной артерии может обеспечить более полный локальный контроль.

Сходный вывод в сочетании с предложением применять аналогичное вмешательство и при менее распространенных опухолях сделан S. Hishinuma и соавт. (2007). Из 25 пациентов с поражением тела и хвоста ПЖ у 7 кроме дистальной панкреатэктомии выполнена резекция чревной артерии с сохранением желудка в связи с вовлечением ее в опухоль. Авторы считают достаточным для адекватного кровоснабжения желудка и печени кровоток по нижней панкреатодуоденальной артерии. После операции у одного больного отмечен ускоренный пассаж по двенадцатиперстной кишке, у другого — панкреатический свищ. Локальный рецидив отмечен у 2 больных, медиана продолжительности жизни у пациентов с резекцией чревной артерии составила 19 мес, без резекции сосуда — 25 мес [32].

В. Chen и соавт. (2008) кроме резекции чревной артерии и ее ветвей при местнораспространенном раке тела и хвоста ПЖ резецировали проксимальную петлю тощей кишки, поперечную ободочную кишку и левый надпочечник. Пациент — 67-летний мужчина умер через 11 мес от отдаленных метастазов [33]. По мнению Т. Maumt и соавт. (1997), расширенные операции, включающие резекцию чревной артерии, улучшают резектабельность и выживаемость больных [26]. S. M. Strasberg и соавт. (2003) считают, что стандартная ретроградная дистальная панкреатэктомия и спленэктомия не позволяют выполнять полную диссекцию N1 и контролировать задние границы резекции. Предлагается выполнять антеградную мобилизацию железы с ранним контролем сосудов и возможностью регулировать границы резекции. По этой методике оперированы 10 больных. У 9 из них

края резекции были негативными (R0), среднее число удаленных узлов составило 9. Отдаленные результаты не приведены [34].

Отдаленные результаты проанализированы в работе Ф. Burcharth и соавт. (2003), которые выполнили 13 расширенных дистальных резекций ПЖ, из них 10 оказались радикальными. Осложнения развились у 7 больных, умер один. Медиана продолжительности жизни составила 392 дня, 2 больных жили более 5 лет, один — жив более 10 лет [35].

Роль паллиативной дистальной резекции ПЖ продолжает обсуждаться. К. С. Conlon и соавт. (2001) считают нецелесообразным выполнять резекцию ПЖ при распространенном раке тела или хвоста [7]. Однако М. Kayahara и соавт. (1998) показали, что паллиативная дистальная панкреатэктомия продлевает жизнь пациентов (кроме случаев отдаленного метастазирования) [36]. В ретроспективное исследование были включены 74 пациента с поражением тела и хвоста ПЖ. Из них 25 выполнена макроскопически нерадикальная резекция. Выживаемость у этих больных была значительно больше, чем у 35 больных после эксплоративной лапаротомии. Однако только 20% пациентов после резекции пережили 6-месячный период.

Предложены различные методы нехирургического паллиативного лечения при местнораспространенном раке левой половины ПЖ. Одним из них является высокоинтенсивная ультразвуковая абляция. L. L. Xiong и соавт. (2009) применил этот метод у 89 пациентов, из которых у 55 имелось поражение тела или хвоста ПЖ. Частичный эффект зафиксирован у 14,6% больных, отсутствие динамики — у 57,4%, прогрессирование — у 28,1%, боль уменьшилась у 80,6%. Медиана продолжительности жизни у пациентов со II стадией заболевания составила 26 мес, с III стадией — 11,2 мес и с IV стадией — 5,4 мес. При этом развились следующие осложнения: поверхностные ожоги кожи — у 3,4%, склероз подкожной жировой клетчатки — у 6,7%, образование бессимптомной ложной кисты ПЖ — у 1,1% пациентов [37].

Еще одним методом паллиативного лечения местнораспространенного рака тела и хвоста ПЖ является микроволновая абляция [38]. У всех 15 больных, у которых был применен метод, достигнут частичный некроз опухоли. При этом у 6 пациентов возникли осложнения, не отнесенные авторами к тяжелым: у 2 — умеренно выраженный панкреатит, у 2 — бессимптомная амилаземия, у одного — асцит, у одного — кровотечение. По мнению авторов, метод является безопасным и может использоваться в комплексной паллиативной терапии. Отдаленные результаты его применения не изучены.

В качестве паллиативной меры при лечении больных с местнораспространенными опухолями тела и хвоста ПЖ также используется криодеструкция. Наибольшим опытом применения интраоперационной криодеструкции располагают Ю. И. Патютко и соавт. (2007) [39]. Ими был оперирован 51 пациент с преимущественной локализацией опухоли в теле и хвосте ПЖ. Медиана продолжительности жизни больных, перенесших только деструкцию, составила 5,8 мес; после криодеструкции и лучевой терапии — 6,7 мес, после криодеструкции и лекарственного лечения — 9 мес.

К. Хи и соавт. (2008) предложили при местнораспространенном раке тела и хвоста ПЖ применять комбинацию криохирургии и внутритканевой брахитерапии с использованием ¹²⁵I [40]. Из 49 пациентов, у которых был применен этот метод, полный эффект достигнут у 20,4%, частичный — у 38,8%, стабилизация заболевания — у 30,6% и прогрессирование — у 10,2%. Среди осложненных отмечены усиление боли в верхних отделах живота и повышение уровня амилазы в плазме крови. Острый панкреатит развился у 6 больных. Летальных исходов, связанных с применением данного метода, не было. Медиана продолжительности жизни составила 16,2 мес, 8 пациентов пережили 24 мес.

Имплантиция радиоактивного йода в паренхиму ПЖ осуществлялась или во время операции, или в послеоперационном периоде чрескожно. S. San и соавт. (2006) и Z. Jin и соавт. (2008) выполняли внедрение изотопа в ПЖ эндоскопически под контролем УЗИ [41; 42]. Этот способ был применен у 22 пациентов. Медиана продолжительности жизни составила 9,3 мес. Частичная ремиссия в течение 4 мес была достигнута в 13,6% случаев, стабилизация — в 45,5%. Отдаленные результаты лечения не показали преимуществ метода перед другими, однако купирование боли было быстрым и стойким.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pancreatic 1995 cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985; using the National Cancer Database / Sener S. F., Fremgen A., Menck H. R., Winchester D. P. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1999. — Vol. 189. — P. 1—7.
2. Carcinoma of the body and tail of the pancreas / Nordback I. H., Hruban R. H., Boitnott J. K., Pitt H. A., Cameron J. L. // *Am. J. Surg.* — 1992. Vol. 164. — P. 26—31.
3. Brennan M. F., Moccia R. D., Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 223. — P. 506—512.
4. Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas / Johnson C. D., Schwall G., Flechtenmacher J., Trede M. // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 80. — P. 1177—1179.
5. Carcinoma of the body and tail of the pancreas: is curative resection justified? / Dalton R. R., Sarr M. G., van Heerden J. A., Colby T. V. // *Surgery.* — 1992. — Vol. 111. — P. 489—494.
6. Sperti C., Pasquali C., Pedrazzoli S. Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997. — Vol. 185. — P. 255—259.
7. Conlon K. C., Brennan M. F. Management of Adenocarcinoma of the Body and Tail of the Pancreas // *Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer* / B. C. Decker Inc. Hamilton. — London, 2001. — P. 255—263.
8. Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer / Andrén-Sandberg A., Wagner M., Tihanyi T., Löfgren P., Friess H. // *Dig. Surg.* — 1999. — Vol. 16, N 4. — P. 305—312.
9. Brennan M. F., Moccia R. D., Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 223, N 5. — P. 506—511.
10. Sperti G., Pasquali C., Pedrazzoli S. Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997. — Vol. 185. — P. 255—259.
11. Carcinoma of the pancreatic body and tail / Bombardieri T., Strati V., Cafiero C., Palmanova A., Vasile R. // *Chir. Ital.* — 2001. — Vol. 53, N 5. — P. 681—688.
12. Carcinoma of the body of pancreas in evolution: an aggressive disease affecting younger patients? / Dickinson K. J., Gomez D., Lowe A., Gokhale J. A., Ausobsky J. R., Guillou P. J., Rahman S. H. // *J. O. P.* — 2007. — Vol. 8, N 3. — P. 312—329.
13. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer / Safi F., Schlosser W., Falkenreck S., Begler H. G. // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45. — P. 253—259.

14. The value of minimal access surgery in the staging of potentially resectable peri-pancreatic malignancy / Conlon K. C., Dougherty E., Klimstra D. S., Coit D. G., Turnbull A. D., Brennan M. F. // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 223. — P. 134—140.
15. Abbas G., Gecelter G. R. Distal Pancreatectomy for Pancreatic Cancer // *Pancreatic Cancer* / Evans D. B. (ed.). — New York, 2002. — P. 423.
16. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy / Callery M. P., Strasberg S. M., Doherty G. M., Soper N. J., Norton J. A. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997. — Vol. 185. — P. 33—99.
17. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography / John T. G., Greig J. D., Carter D. C., Garden O. J. // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 156—164.
18. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer / Jimenez R. E., Warshaw A. L., Rattner D. W., Willett C. G., McGrath D., Fernandez-del Castillo C. // *Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 135. — P. 409—415.
19. Conlon K. C., Brennan M. F. Laparoscopy for staging abdominal malignancies // *Advances in surgery* / Cameron J. L. (ed.). — Louis: Mosby, 2000. — P. 244—246.
20. Sohn T. A., Yeo C. J., Cameron J. L. Resected adenocarcinoma of the pancreas — 616 patients: results, outcomes and prognostic indications // *J. Gastrointest. Surg.* — 2001. — Vol. 5, N 6. — P. 681.
21. Harrison L. E., Klimstra D., Brennan M. F. Portal vein resection for adenocarcinoma of the pancreas: a contraindication to resection? // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 224. — P. 342—349.
22. The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma / Schwarz R. E., Harrison L. E., Conlon K. S., Klimstra D. S., Brennan M. F. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1999. — Vol. 188, N 5. — P. 516—521.
23. Wade T. P., Virgo K. S., Johnson F. E. Distal pancreatectomy for cancer: results in US Department of Veterans Affairs hospitals 1987—1991 // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 11. — P. 341—344.
24. Deki H., Sato T. An anatomic study of the peripancreatic lymphatics // *Surg. Radiol. Anat.* — 1988. — Vol. 10. — P. 121—135.
25. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas / Kayahara M., Nagakawa T., Futagami F., Kitagawa H., Ohta T., Miyazaki I. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78. — P. 2485—2491.
26. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas / Mayumi T., Nimura Y., Kamiya J., Kondo S., Nagino M., Kanai M., Miyachi M., Hamaguchi K., Hayakawa N. // *Int. J. Pancreat.* — 1997. — Vol. 22. — P. 15—21.
27. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? / Shoup M., Conlon K. C., Klimstra D., Brennan M. F. // *J. Gastrointest. Surg.* — 2003. — Vol. 7, N 8. — P. 946—952.
28. Appleby operation for carcinoma of the body and tail of the pancreas / Kimura W., Han I., Furukawa Y., Sunami E., Futakawa N., Inoue T., Shinkai H., Zhao B., Muto T., Makuuchi M., Komatsu H. // *Hepatogastroenterology.* — 1997. — Vol. 44, N 14. — P. 387—393.
29. Indications and surgical technique of Appleby's operation for tumor invasion of the celiac trunk and its branches / Bonnet S., Kohneh-Shahri N., Goere D., Deshayes I., Ayadi S., Elias D. // *J. Chir. (Paris).* — 2009. — Vol. 146, N 1. — P. 6—14.
30. Mizutani F. Two successful curative operations using stomach-preserving distal pancreatectomy with celiac axis resection for the treatment of locally advanced pancreatic body cancer // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2009. — Vol. 16, N 2. — P. 229—233.
31. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results / Hirano S., Kondo S., Hara T., Ambo Y., Tanaka E., Shichinohe T., Suzuki O., Hazama K. // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246, N 1. — P. 46—51.
32. Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body / Hishinuma S., Ogata Y., Tomikawa M., Ozawa I. // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11, N 6. — P. 743—749.
33. Extended pancreatectomy with en bloc resection of the celiac axis for locally advanced cancer of pancreatic body and tail / Chen B., Hu S., Wang L., Wachtel M. S., Frezza E. E. // *Hepatogastroenterology.* — 2008. — Vol. 55, N 88. — P. 2252—2255.
34. Strasberg S. M., Drebin J. A., Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy // *Surgery.* — 2003. — Vol. 133, N 5. — P. 521—527.

35. Resection of cancer of the body and tail of the pancreas / Burcharth F., Trillingsgaard J., Olsen S. D., Moesgaard F., Federspiel B., Struckmann J. R. // *Hepatogastroenterology*. — 2003. — Vol. 50, N 50. — P. 563—566.

36. Distal pancreatectomy—does it have a role for pancreatic body and tail cancer? / Kayahara M., Nagakawa T., Ueno K., Ohta T., Kitagawa H., Arakawa H., Yagi H., Tajima H., Miwa K. // *Hepatogastroenterology*. — 1998. — Vol. 45, N 21. — P. 827—832.

37. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer / Xiong L. L., Hwang J. H., Huang X. B., Yao S. S., He C. J., Ge X. H., Ge H. Y., Wang X. F. // *J. O. P.* — 2009. — Vol. 10, N 2. — P. 123—129.

38. Microwave ablation in locally advanced pancreatic carcinoma — a new look / Lygidakis N. J., Sharma S. K., Papastratis P., Zivanovic V., Kefalourous H., Koshariya M., Lintzeris I., Porfiris T., Koutsiouroumba D. // *Hepatogastroenterology*. — 2007. — Vol. 54, N 77. — P. 1305—1310.

39. Патютко Ю. И., Котельников А. Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. — М.: Медицина, 2007. — 287 с.

40. A pilot study on combination of cryosurgery and (125)iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer / Xu K. C., Niu L. Z., Hu Y. Z., He W. B., He Y. S., Li Y. F., Zuo J. S. // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, N 10. — P. 1603—1611.

41. Endoscopic ultrasound-guided interstitial brachytherapy of unresectable pancreatic cancer: results of a pilot trial / Sun S., Xu H., Xin J., Liu J., Guo Q., Li S. // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38, N 4. — P. 399—403.

42. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study / Jin Z., Du Y., Li Z., Ji-ang Y., Chen J., Liu Y. // *Endoscopy*. — 2008. — Vol. 40, N 4. — P. 314—320.

Поступила 01.08.2010

Igor Alexandrovich Fineshtein¹, Ramiz Kamradinovich Valiyev²

TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE BODY AND TAIL OF THE PANCREAS

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

² Postgraduate Student, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Fineshtein Igor Alexandrovich, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448; e-mail: ANAPAR1@yandex.ru

This literature review addresses the problem of surgical treatment for locally advanced cancer of the body and tail of the pancreas. It presents contemporary data on the diagnosis, surgical treatment and treatment results.

Key words: pancreatic cancer, body and tail, surgical treatment.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Абдулла Нусратуллаевич Абдихакимов¹, Татьяна Александровна Кошкина²,
Даврон Тахирович Султанов³, Алишер Исмаилович Исмаилов⁴,
Лола Раимовна Абдужалилова⁵, Дильфуза Уткуровна Набиева⁶*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКОМ РЕГИОНЕ

¹ Д. м. н., главный врач, Ташкентский областной онкологический диспансер
(100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, г. 341, а)

² Заведующая, отделение радиогинекологии Ташкентского областного онкологического диспансера
(100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, г. 341, а)

³ Врач, отделение радиогинекологии Ташкентского областного онкологического диспансера
(100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, г. 341, а)

⁴ Заведующий, отделение клинической цитологии Ташкентского областного онкологического
диспансера (100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, г. 341, а)

⁵ Врач, отделение радиогинекологии Ташкентского областного онкологического диспансера
(100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, г. 341, а)

⁶ Врач, отделение радиогинекологии Ташкентского областного онкологического диспансера
(100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, г. 341, а)

Адрес для переписки: 100200, РУ, г. Ташкент, ул. Сабира Рахимова, д. 341, а,
Ташкентский областной онкологический диспансер, отделение радиогинекологии,
Султанов Даврон Тахирович; e-mail: davron81sul@mail.ru

В целях профилактики рака шейки матки путем выявления пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека, обследовали 1716 женщин в возрасте от 19 до 60 лет. Одновременно проводили изучение цитологических мазков с шейки матки по Папаниколау и выявление женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки. Носительство вируса папилломы человека определяли методом Digene-тест на анализаторе «Hybrid Capture System DML 2000 Instrument». В результате исследования у 264 (15,4%) женщин определено носительство вируса папилломы человека, причем наибольший процент приходится на возрастные группы 20—29 лет (17,6%) и 30—39 лет (17,7%). У 46% женщин с положительным результатом теста имеются фоновые заболевания — эрозия шейки матки, у 4,4% — полип шейки матки. У одной (0,4%) больной диагностирован рак шейки матки, у одной (0,4%) — рак эндометрия, у 13 (5,1%) — дисплазия шейки матки (CIN) I стадии и у 9 (3%) — II. Сделан вывод, что внедрение скрининговых программ с применением Digene-теста позволяет выявлять женщин группы риска и на ранних стадиях онкологических заболеваний, позволяя проводить своевременную профилактику и лечение. Это, в свою очередь, улучшает качество жизни больных и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), скрининг, вирус папилломы человека (ВПЧ), Digene-тест, цитологический скрининг.

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее распространенных новообразований, которое занимает 7-е место среди всех злокачественных опухолей и

© Абдихакимов А. Н., Кошкина Т. А., Султанов Д. Т.,
Исмаилов А. И., Абдужалилова Л. Р., Набиева Д. У., 2010
УДК 618.146-006.6-022.6:578.827.1:616-076.5

3-е место среди злокачественных новообразований у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки), что составляет 9,8% всех опухолей у женщин [1]. В РФ ежегодно заболевают более 12 000 женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости составляет 11,5 на 100 000 женщин. Смертность от РШМ в РФ достигает 6,3 на 100 000 женщин. По данным современ-

ных эпидемиологических исследований, развитие РШМ в 99,7% случаев связано с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). В последние годы отчетливо выражена тенденция роста заболеваемости РШМ в возрасте моложе 35 лет. Наиболее часто заболевание встречается в развивающихся странах. Высокая смертность от заболевания, которое может быть выявлено на ранних стадиях и является визуально доступным для раннего обнаружения и верификации, и позднее выявление (на III и IV стадиях заболевания) объясняются отсутствием современных подходов к скрининговому обследованию женщин в целях выявления РШМ.

В Республике Узбекистан также имеется особая ситуация с ранней диагностикой РШМ. Ежегодно в республике регистрируется около 1000 новых случаев РШМ на разных стадиях развития болезни, обуславливающих необходимость дифференцированного подхода к ведению и лечению пациенток. В целом заболевание занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости, так как на 100 000 женского населения по Республике Узбекистан приходится 4,2 больной РШМ (2008), в Ташкентской области — 2,5. Соответственно смертность составляет до 1200 женщин в год (1,5 на 100 000 женского населения).

Доказано, что в возникновении РШМ немалое значение имеет инфицирование женщин ВПЧ [2]. Различные типы этого вируса выявляются почти в 98% биоптатов РШМ. Известны более 120 типов ВПЧ, из них более 30 могут вызвать различные поражения половых органов: дисплазию шейки матки (62%), преинвазивный и инвазивный РШМ (38%), остроконечные кондиломы половых органов и мочевых путей (51%). Различают 2 основных типа ВПЧ: высоко- и низкоонкогенного риска. Мишенью поражения онкогенных ВПЧ является переходная зона шейки матки, где располагаются резервные клетки. Процесс канцерогенеза от инфицирования ВПЧ до возникновения РШМ занимает от нескольких лет до десятилетий. Он представляет собой ступенчатый процесс от минимальных диспластических изменений до клинически выраженного РШМ.

Исходы эпителиальных дисплазий в значительной мере зависят от характера патологического процесса. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I) спонтанное выздоровление наблюдается в 57% случаев, персистенция — в 32%, прогрессия — в 11%, развитие РШМ — только в 1%. При CIN III прогноз значительно хуже: озлокачествление происходит более чем у 12% больных, регрессия — у 32%.

Длительное время единственным методом ранней диагностики папилломавирусных инфекций являлось цитологическое исследование, основанное на поиске характерных для папилломавирусной инфекции цитологических изменений эпителия, таких, как койлоцитоз, дискератоз. Диагностика папилломавирусной инфекции стала достоверной лишь с появлением методик, основанных на определении нуклеиновых кислот — гибридизации ДНК и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В зависимости от целей и возможностей лабораторий широко применяются различные техники гибридизации, такие, как Саузерн-блот, дот-блот, in situ, filter in situ [3]. Современные скрининговые программы включают следующие.

1. Цитологический скрининг: имеет ряд недостатков, т. е. позволяет диагностировать только клиническую и субклинические формы папилломавирусной инфекции; чувствительность его составляет 43,5—58%, специфичность 94—98%, прогностическая ценность — 98% [4].

2. Тестирование на ВПЧ: определение вирусной нагрузки онкогенных вирусов папилломы (метод ПЦР, Digene-тест). При использовании Digene-теста специфичность метода составляет 90—95%, чувствительность — 97,8—100%, прогностическая ценность — 100%.

С учетом того, что более 50% населения Узбекистана составляют женщины, а 50% из них — женщины репродуктивного возраста, становится очевидной необходимость внедрения современных подходов ранней диагностики РШМ на доклиническом этапе с внедрением современных скрининговых программ. Впервые в Республике Узбекистан при содействии Международного негосударственного благотворительного фонда «Соглом авлод учун», Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и финансовой поддержке Открытого акционерного общества «Алмалыкский горно-металлургический комбинат» было внедрено скрининговое обследование женщин для выявления носительства ВПЧ методом Digene-тест.

Цель исследования: выявление группы риска среди женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки, а также определение распространенности генитальной папилломавирусной инфекции среди женщин предгорно-промышленной зоны Ташкентской области для снижения заболеваемости и смертности от РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены 1716 женщин — жительниц промышленно-предгорной зоны. Исследование проводилось в г. Алмалык. Население города составляет 121 025 человек, из них женщин 59 625 (49,2%). Заболеваемость РШМ на 100 000 населения в 2008 г. достигла 3,3.

Забор мазков с шейки матки для цитологического исследования и Digene-теста проведен у 1716 женщин, средний возраст которых составил 32,4 года.

Диагностику ВПЧ осуществляли на аппарате «Hybrid Capture System DML 2000 Instrument», который представляет собой люминометр со встроенным средством измерения и предназначен для измерения уровня хемилюминесценции в диапазоне 300—650 нм. Прибор используется для работы с 96-луночными непрозрачными микропланшетами, входящими в диагностические наборы «hc2 Digene Test». В конструкции прибора используется фотоумножитель, который переводит энергию света в электронный сигнал. Прибор работает под управлением персонального компьютера «Samsung R60plus», с которым он соединяется через порт RS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 1716 женщин у 264 (15,4%) был выявлен положительный Digene-тест. Все женщины были обследованы для выявления фоновых заболеваний шейки матки, определения факторов риска РШМ, для оценки условий труда и вредных профессиональных факторов. В процессе скринингового обследования выявлены 980 (57,2%) жен-

Таблица 1

Фоновые заболевания шейки матки у обследованных женщин

Фоновые заболевания шейки матки	Число обследованных женщин	
	абс.	%
Эрозия шейки матки	866	50,5
Полип шейки матки	98	5,7
Эрозированный эктропион	10	0,1
Лейкоплакия вульвы	2	0,3
Кондиломы наружных половых органов	4	0,6
Всего	980	57,2

щин с фоновыми заболеваниями шейки матки (табл. 1). При этом у наибольшего числа (50,5%) женщин имелась эрозия шейки матки. Распределение инфицированных ВПЧ женщин по возрасту представлено в табл. 2. Группа женщин — носительниц ВПЧ была также обследована в целях выявления фоновых заболеваний шейки матки (табл. 3).

Одновременно у всех обследованных женщин проводилась диагностика мазков по Папаниколау. Оценка результатов цитологического исследования произведена по системе Национального института рака США (табл. 4).

Наибольшая распространенность папилломавирусной инфекции, по данным нашего исследования, отмечена у женщин в возрасте 20—39 лет.

Таблица 2

Возраст обследованных и инфицированных женщин

Возраст, годы	Общее число обследованных женщин		Число женщин, инфицированных ВПЧ	
	абс.	%	абс.	%
16—19	2	0,12	—	—
20—29	204	11,9	36	17,6
30—39	452	26,4	80	17,7
40—49	629	36,5	88	13,9
50—59	380	22,1	53	13,9
60 и старше	49	3	7	14,2
Всего	1716	100	264	15,4

Таблица 3

Результаты обследования женщин — носительниц ВПЧ на фоновые заболевания

Фоновые заболевания шейки матки	Число женщин — носительниц ВПЧ	
	абс.	%
Здоровые	129	49
Фоновые заболевания		
эрозия шейки матки	121	46
полип шейки матки	12	4,4
эрозированный эктропион	1	0,3
лейкоплакия вульвы	1	0,3
Всего	264	100

У женщин с положительным Digene-тестом также проведен анализ по факторам риска РШМ: по числу половых партнеров, числу родов и аборт, а также по социальному фактору и вредным профессиональным факторам. Один половой партнер был у 202 (76,5%) женщин; менее 3 — у 41 (15,5%); более 3 — у 21 (8%). Менее 3 родов в анамнезе отмечено у 203 (76,9%) женщин; от 4 до 6 — у 52 (19,6%); более 6 — у 9 (3,5%). Менее 3 абортов перенесли 132 (50%) женщины, от 4 до 6 абортов — 29 (11%), 7 абортов и более — 11 (4,2%); у 92 (34,8%) женщин в анам-

Таблица 4

Результаты цитологического исследования мазков с шейки матки у женщин — носительниц ВПЧ

Степень глубины дисплазии	Число женщин — носительниц ВПЧ	
	абс.	%
Без патологии	146	56,0
Воспаление	89	33,4
CIN I	13	5,0
CIN II	9	3,1
CIN III	—	—
РШМ	1	0,3
Неудовлетворительные мазки	6	2,2
Всего	264	100

незе аборт не было. Курили 53 (18,3%) обследованные, злоупотребляли алкоголем — 3 (1,1%). У 213 (93,4%) женщин работа связана с вредными профессиональными факторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено проблеме ранней диагностики заболеваний шейки матки и выявлению группы риска РШМ среди инфицированных ВПЧ. Одними из важнейших причин, определяющих актуальность этой проблемы, являются:

- РШМ занимает ведущее после рака молочной железы место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин;
- РШМ является уникальной моделью канцерогенеза, ассоциированного с вирусной инфекцией, что обуславливает необходимость:
 - выявлять женщин, инфицированных ВПЧ, с дальнейшим типированием вируса;
 - выявлять женщин с факторами риска РШМ;
 - проводить диспансеризацию.

По мнению Р. Bannasch и соавт. (1998), если все женщины будут обследованы в целях выявления носительства ВПЧ и в отношении инфицированных будут применяться адекватные профилактические меры, то заболеваемость РШМ может снизиться до минимума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урманчеева А. Ф., Мерабишвили В. М., Сельнов С. А. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акуш. и гин. — 2001. — № 1. — С. 80—86.
2. Киселев Ф. Л. Папилломавирусы человека как этиологический фактор развития рака женских половых органов // Клиническая онкогинекология / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — С. 30—42.
3. Хансон К. П., Имянитов Е. Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкогинекология: Избранные лекции / Под ред. А. Ф. Урманчеевой, С. А. Тюлядина, В. М. Морисеенко — С-Пб.: Центр ТОММ, 2008. — С. 101—114.
4. Баринов В. В., Блюменберг А. Г., Богатырев В. Н. Опухоль женской репродуктивной системы / Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина, В. В. Кузнецова — М: МИА, 2007. — С. 197—227.

Поступила 23.02.2010

*Abdulla Nusratullayevich Abdikhakimov¹, Tatiana Alexandrovna Koshkina²,
Davron Takhirovich Sultanov³, Alisher Ismailovich Ismailov⁴,
Lola Raimovna Abduzhalilova⁵, Dilfusa Utkurovna Nabiyeva⁶*

EXPERIENCE OF CERVICAL CANCER SCREENING INVOLVING HUMAN PAPILLOMAVIRUS TEST IN CENTRAL ASIAN REGION

¹ MD, PhD, Head Physician, Tashkent Regional Cancer Clinic
(341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200)

² Head, Radiogynecology Department, Tashkent Regional Cancer Clinic
(341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200)

³ Physician, Radiogynecology Department, Tashkent Regional Cancer Clinic
(341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200)

⁴ Head, Clinical Cytology Department, Tashkent Regional Cancer Clinic
(341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200)

⁵ Physician, Radiogynecology Department, Tashkent Regional Cancer Clinic
(341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200)

⁶ Physician, Radiogynecology Department, Tashkent Regional Cancer Clinic
(341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200)

Address for correspondence: Sultanov Davron Takhirovich, Radiogynecology Department, Tashkent Regional Cancer Clinic, 341a, ul. Sabira Rakhimova, Tashkent, RU, 100200; e-mail: davron81sul@mail.ru

A total of 1716 women aged 19 to 60 years have undergone human papillomavirus infection screening within a cervical cancer prevention program. The program also involved Papanikolaou cervical testing and detection of women with background cervical lesions. Human papillomavirus carriers were captured by Digene test using a *Hybrid Capture System DML 2000 Instrument*. As a result, 264 (15%) women were found human papillomavirus positive, with highest proportions of positive cases detected within age groups 20 to 29 (17.6%) and 30 to 39 (17.7%) years. Cervical erosion was diagnosed in 46% and cervical polyps were found in 4.4% of the positive cases. One (0.4%) woman presented with cervical cancer, another one (0.4%) had endometrial cancer, 13 (5.1%) had stage I and 9 (3%) had stage II cervical intraepithelial neoplasia. Therefore, screening programs involving Digene test help to capture women at high risk and at early stage of cervical cancer, and provide for appropriate cancer prevention and treatment. This in turn translates into improvement of patients' quality of life and follow-up treatment outcomes.

Key words: cervical cancer, screening, human papillomavirus (HPV), Digene test, cytologic screening.

Севил Багатуровна Алиева¹

ПЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХ ВАРИАНТОВ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГЛОТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение радиационной онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение радиационной онкологии, Алиева Севил Багатуровна; e-mail: drsevil@mail.ru

В течение 1998—2007 гг. пролечены 258 больных плоскоклеточным раком глотки III—IV стадий. В зависимости от методики лечения больные распределены на 3 группы: индукционная (n = 68), индукционно-одновременная (n = 106) и одновременная химиолучевая (n = 84) терапия. Использованы 2 лекарственных препарата: 5-фторурацил и цисплатин. В 1, 2, 3 и 4-й дни вводили 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждые 24 ч, в режиме непрерывной инфузии — в течение 96 ч, цисплатин — в дозе 100 мг/м², внутривенно капельно в 4-й день. Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе по 2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 68—72 Гр в режиме расщепленного курса. По результатам наших исследований, общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в зависимости от варианта химиолучевой терапии составила 38,5 ± 8 и 53,3% (индукционная химиолучевая терапия), 54,3 ± 7,5 и 56,1% (индукционно-одновременная химиолучевая терапия), 56,7 ± 7,7 и 64% (одновременная химиолучевая терапия) соответственно. Перспективным вариантом химиолучевой терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки является индукционно-одновременная и одновременная химиолучевая терапия.

Ключевые слова: рак глотки, химиолучевая терапия, цисплатин, 5-фторурацил, спасительные операции.

В последние десятилетия интенсивно изучаются возможности одновременной и/или последовательной лучевой и лекарственной терапии больных плоскоклеточным раком головы и шеи [1—8]. Возможности в этом направлении существенно расширились в связи с внедрением в клиническую практику высокоэффективных лекарственных препаратов, таких, как 5-фторурацил (5ФУ), платиновые соединения, таксановые и таргетные препараты, усовершенствованных вариантов лучевой терапии, хирургических методов лечения [9—16].

По данным литературы, существуют 4 основных варианта химиолучевой терапии (ХЛТ): индукционная (ИХЛТ), индукционно-одновременная (ИОХЛТ), одновременная (ОХЛТ) и адьювантная ХЛТ [5; 16—20].

Наибольшее клиническое признание среди них получили первые 3 варианта и множество их модификаций [2—4; 8; 21]. Четвертый, адьювантный, вариант химиотерапии практически не применяется при ХЛТ рака глотки. Занимаясь этой проблемой в течение последних лет, мы посчитали необходимым поделиться полученными результатами лечения больных местнораспростра-

ненным плоскоклеточным раком глоточного отдела верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В исследование включены больные первичным, гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки III—IV стадии. Дополнительными критериями включения служили общее состояние больных по шкале Карновского ≥ 70%, адекватные показатели крови, функции печени, почек.

Обследование. Все больные до начала специфического лечения подвергались всестороннему клиническому, эндоскопическому, ультразвуковому, патоморфологическому исследованиям, компьютерной рентгеновской (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). При удовлетворительном состоянии больных включали в программу данного исследования.

Лечение

Химиотерапия. В режиме ХЛТ использованы 2 лекарственных препарата — 5ФУ, цисплатин. В зависимости от схемы приема препаратов больные распределены на 3 группы: 1-я (n = 68) получала 3 цикла индукционной

химиотерапии и лучевую терапию в режиме расщепленного курса, 2-я ($n = 106$) — 2 цикла химиотерапии на индукционном этапе и один цикл теми же препаратами на одновременном этапе расщепленного курса лучевой терапии, в 3-й группе ($n = 84$) все больные получали ОХЛТ в режиме расщепленного курса. В 1, 2, 3 и 4-й дни вводили 5-ФУ по 1000 мг/м^2 каждые 24 ч, в режиме непрерывной инфузии в течение 96 ч, цисплатин вводили в дозе 100 мг/м^2 внутривенно капельно в 4-й день. Химиотерапию проводили на фоне интенсивной гидратации с использованием широкого спектра противорвотной терапии. Число циклов химиотерапии (от 1 до 3) при этом для каждого больного определяли индивидуально в зависимости от степени выраженности побочных реакций и осложнений.

Продолжительность курса лечения при каждом цикле ИХЛТ увеличивали на 21-й день, в связи с чем продолжительность курса ХЛТ при каждом ее варианте значительно варьировала.

Лучевая терапия. Осуществляли по технологии 2D и 3D на линейном ускорителе с разовой очаговой дозой 2 Гр ежедневно в режиме расщепленного курса. До начала лечения на основании данных КТ составляли топографо-анатомическую карту в двух- (2D) или трехмерном (3D) изображении. При 3D-планировании указывали GTV (объем первичной опухоли), CTV (клинический) и PTV (планируемый) объемы облучаемых тканей, в соответствии с которыми выбирали условия проведения лучевой терапии. В процессе лучевого лечения осуществляли последовательное поэтапное топометрическое исследование с внесением корректив в общую программу лечения (уменьшение размеров и конфигурации полей облучения, изменение направления пучка излучения, использование других источников излучения и т. д.).

Обследование в процессе лечения. Во время лечения больных еженедельно обследовали: выясняли жалобы, проводили физикальное обследование, анализы крови. Эндоскопическое исследование выполняли спустя 2 нед после окончания 2—3-го курсов ИХЛТ и через 4—6 нед после завершения полного курса лечения. Проводили также КТ.

Критериями оценки эффективности ХЛТ служили показатели объективного клинического эффекта, частота рецидивирования, отдаленного метастазирования, безрецидивной и общей 5-летней выживаемости больных. Продолжительность жизни вычисляли по методике Каплана—Майера, считая от 1-го дня лечения. Выживаемость по группам сравнивали с помощью логрангового критерия. Кроме того, оценивали частоту развития и выраженность нежелательных явлений после лечения.

После завершения курса ХЛТ больные с полным клиническим эффектом подлежали наблюдению. Больным с остаточными опухолями или прогрессированием заболевания проводили хирургическое лечение при резектабельности опухоли.

Характеристика больных. В исследование включены 258 больных (213 мужчин, 45 женщин в возрасте от 27 до 70 лет), сведения о которых представлены в табл. 1. У 44 больных опухоль локализовалась в носоглотке, у 110 — в ротоглотке и у 104 — в гортаноглотке. У всех больных

были местнораспространенные опухоли III (43,8%) и IV (56,2%) стадии. У 208 (80,6%) пациентов выявлено поражение регионарных лимфатических узлов: N1 — у 83, N2 — у 101, N3 — у 24 пациентов; только у 50 (19,4%) больных регионарные лимфатические узлы были клинически интактны. Клиническое состояние по шкале Карновского составило 100% — у 75, 90% — у 105, 80% — у 66 и 70% — у 12 больных. Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех больных, однако степень дифференцировки опухоли определена только у 239 (92,6%), из них высокодифференцированные формы плоскоклеточного рака — у 59 (22,9%), умереннодифференцированные — у 127 (49,2%), низкодифференцированные — у 53 (20,5%). Степень дифференцировки рака не определена у 19 (7,3%) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Реализация этапов лечения. Лечение закончили все 258 больных. Общее количество циклов химиотерапии при ИХЛТ составило 170 с диапазоном от 1 до 3 циклов, при этом 8 из 68 пациентов получили один, 20 — два, 40 — три цикла химиотерапии с медианой циклов на больного 2,5. При ИОХЛТ общее число циклов химиотерапии составило 258 с диапазоном 2—3 цикла, при этом 60 из 106 пациентов получили два, 46 — три цикла химиотерапии с медианой циклов химиотерапии на больного 2,4. При ОХЛТ общее число циклов химиотерапии составило 168 при медиане на больного 2, т. е. каждый больной при этом получил два цикла химиотерапии в течение всего курса лечения. Общая продолжительность курса лечения колебалась от 70 до 159 дней, с медианой 122 — при ИХЛТ, 101 — при ИОХЛТ и 70 дней — при ОХЛТ.

По окончании курса лучевой терапии 97,3% больных получили 60—72 Гр, причем 79% из них — 68—72 Гр; только у 7 пациентов с неэффективностью лечения суммарная очаговая доза (СОД) составила 40—46 Гр, они были подвергнуты хирургическому лечению. Распределение больных во всех 3 группах в зависимости от СОД было примерно одинаковым. В частности, 40—50 Гр получили 2,9% больных 1-й, 5,7% больных 2-й и 6,2% больных 3-й группы, 60—68 Гр — 11,8, 17,9 и 20,2%, 69—72 Гр — 85,2, 76,4 и 73,8% больных соответственно.

Нежелательные явления. Больные относительно удовлетворительно переносили все изучаемые варианты ХЛТ. Нежелательные явления I—II степени при ИХЛТ выявлены у 60%, III — у 30%, IV степени — у 9,9% больных. При ИОХЛТ и ОХЛТ эти показатели составили 54,6, 30,3 и 15,1, а также 53,9, 28,9 и 17%, соответственно (табл. 2). Следовательно, более выраженные реакции и осложнения наблюдались при ИОХЛТ и ОХЛТ. Наиболее типичные из них включали поражение слизистых оболочек полости рта и глотки, тошноту, рвоту, метаболические нарушения, обезвоживание, лейкоцитопению (см. табл. 2). Один больной умер в группе ОХЛТ вследствие глубокой лейкоцитопении и желудочного кровотечения после 2 циклов химиотерапии и облучения в дозе 40 Гр.

В процессе лучевой терапии у всех больных возникали явления точечного, нередко сливного эпителиита слизистой оболочки полости рта, глоточного отдела, сухой экзидермит кожных покровов.

Таблица 1

Общая характеристика больных^а

Характеристики	ИХЛТ	ИОХЛТ	ОХЛТ	Всего
Число больных	68	106	84	258
Пол				
мужчины	56 (82,5)	89 (84)	68 (81)	213 (82,6)
женщины	12 (17,6)	17 (16)	16 (19)	45 (17,4)
Возраст, годы				
медиана	48,5	50	50	49,5
диапазон	27—70	30—70	30—70	27—70
Статус по Карновскому, %				
70	3 (4,4)	5 (4,7)	4 (4,7)	12 (4,6)
80	11 (16,1)	30 (28,3)	25 (29,7)	66 (25,6)
90	30 (41,1)	44 (41,5)	31 (36,9)	105 (40,7)
100	24 (35,3)	27 (25,5)	24 (28,6)	75 (29)
Исходная локализация опухоли				
носоглотка	18 (26,5)	15 (14,2)	11 (13)	44 (17)
ротоглотка	31 (45,6)	43 (40,6)	36 (42,8)	110 (42,6)
гортаноглотка	19 (28)	48 (45,3)	37 (44)	104 (40,3)
Степень дифференцировки				
высокая	16 (23,5)	24 (22,6)	19 (22,6)	59 (22,9)
умеренная	33 (48,5)	54 (50,9)	40 (47,6)	127 (49,2)
низкая	12 (17,6)	23 (21,6)	18 (21,4)	53 (20,5)
не установлена	7 (10,3)	5 (4,7)	7 (8,3)	19 (7,3)
Стадия заболевания				
III	30 (44,1)	47 (44,3)	36 (42,9)	113 (43,8)
IV	38 (55,9)	59 (55,7)	48 (57,1)	145 (56,2)
Стадия по TNM				
T1	9 (13,2)	8 (7,5)	–	17 (6,6)
T2	15 (22)	13 (19,1)	12 (17,6)	40 (15,5)
T3	21 (30,9)	41 (38,7)	48 (57,1)	110 (42,6)
T4	23 (33,8)	44 (41,5)	24 (28,6)	91 (35,2)
N0	7 (10,3)	21 (19,8)	22 (26,2)	50 (19,4)
N1	16 (23,5)	39 (36,8)	28 (33,3)	83 (32,2)
N2	33 (48,5)	39 (36,8)	29 (34,5)	101 (39,2)
N3	12 (17,7)	7 (6,6)	5 (6)	24 (9,4)

^а В скобках указаны проценты.

Таблица 2

Побочные реакции и осложнения^{а,б}

Нежелательные явления	ИХЛТ			ИОХЛТ			ОХЛТ		
	Степень								
	I—II	III	IV	I—II	III	IV	I—II	III	IV
Аллергические реакции	6	3	6	10	9	4	12	5	3
Аритмия	6	3	1	10	7	4	9	5	3
Сердечно-сосудистая недостаточность	–	3	1	12	5	–	5	4	2
Гипотензия	10	3	1	16	6	4	11	6	3
Инфаркт миокарда	–	–	1	–	–	–	5	–	2
Инсульт	–	–	1	–	–	–	4	–	–
Обезвоживание	18	15	2	26	22	4	24	16	7
Лихорадка без лейкопении	27	6	1	32	16	4	28	12	5
Лейкоцитопения	7	12	1	32	6	5	9	4	2
Тромбоцитопения	9	3	3	26	12	4	13	3	2
Метаболические нарушения	18	18	1	35	26	5	20	26	6
Боли, миалгия	32	13	4	35	20	5	32	19	5
Кожные реакции	19	3	1	22	6	5	15	6	2
Снижение аппетита	17	4	1	32	10	8	18	12	14
Мукозит	11	12	10	3	18	22	18	16	32
Тошнота	40	8	1	15	12	10	19	5	3
Инфекция мочевыводящих путей	5	3	2	4	2	2	5	1	1
Нейропатия сенсорная	6	3	1	3	3	6	6	2	2
Обмороки	7	4	1	2	4	1	5	1	–
Повышение уровня креатинина	9	3	–	6	5	2	12	3	2
Острая почечная недостаточность	6	3	–	2	1	–	2	–	–
Всего	244 (60)	122 (30)	40 (9,9)	343 (54,6)	190 (30,3)	95 (15,1)	272 (53,9)	146 (28,5)	86 (17)
Общее число больных	406			628			404		

^а В скобках указаны проценты.^б Все нежелательные явления были определены в соответствии с CTC NCI, кроме нежелательных явлений со стороны слизистых оболочек, которые были определены в соответствии с критериями RTOG.

Поздние посттерапевтические осложнения выявлены у 23 (8,9%) пациентов: у 7 — остеомиелит костей нижней челюсти, у 6 — тризм III—IV степени, у 8 — перихондриты хрящей гортани и у 2 — рубцово-индуративные изменения кожи и подкожной клетчатки.

Эффективность индукционной химиотерапии. Реакция опухоли на индукционную химиотерапию изучена отдельно у больных, получавших ИХЛТ и ИОХЛТ (табл. 3). Независимо от варианта ХЛТ клинический эффект на индукционном этапе достигнут у 43,7% пациентов: полный клинический эффект — у 3,5%, полный клинический эффект первичной опухоли и частичный на метастатически измененных лимфатических узлах шеи — у 19,5%, частичный — у 20,7%, стабилизация процесса — у 40,8%. ИХЛТ оказалась неэффективной у 15,5% больных.

Эффективность ХЛТ. Из 258 включенных в исследование больных полный курс ХЛТ закончили 250. Один больной умер после химиотерапии и облучения в дозе 40 Гр в связи с развитием сердечно-сосудистой недостаточности, 7 пациентов в связи с неэффективностью лечения подвергнуты операции. Сводные показатели по итогам исследования представлены в табл. 4 и на рис. 1, 2, откуда видно, что полный клинический эффект достигнут у 137 (53,1%) из 258 больных, включенных в исследование, из них у 44,1, 53,8 и 59,5% больных, получавших ИХЛТ, ИОХЛТ и ОХЛТ соответственно. После окончания полного курса лечения остаточные опухоли в регионарных лимфатических узлах и/или в зоне первичной опухоли обнаружены у 121 (46,8%) больного: у 55,9, 46,2 и 40,5% соответственно группам исследования. Рецидивы заболевания выявлены у 57 (41,1%) из 137 пациентов с полным клиническим эффектом: в группе ИХЛТ — у 46,7%, ИОХЛТ — у 43,9% и ОХЛТ — у 36%.

Отдаленные метастазы выявлены у 52 (20,2%) больных, причем у 22% из них в группе ИХЛТ, 23,6% — в группе ИОХЛТ и 14,3% — в группе ОХЛТ.

Выживаемость. Медиана продолжительности наблюдения составила 86 мес. Все выжившие больные оставались под наблюдением минимум 52 мес. Из 258 больных 124 были живы без признаков заболевания при последнем наблюдении; 75 больных умерли в результате рецидивирования заболевания: 36 — от локорегионарного рецидива, 21 — от местного рецидивирования и отдаленного метастазирования, 18 — от отдаленных метастазов.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость всей группы больных составила 58,4%, больных, получавших ИХЛТ, ИОХЛТ и ОХЛТ, — 53,6, 56,1 и 64% соответственно. Пятилетняя выживаемость для всей изучаемой группы больных (258 пациентов) составила $49,3 \pm 3\%$, в группе ИХЛТ — $38,5 \pm 8\%$, ИОХЛТ — $54,3 \pm 7,5\%$, ОХЛТ — $56,4 \pm 7,7\%$ ($p = 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно приведенным данным, по всем основным клиническим параметрам преимущество в результатах лечения, несомненно, принадлежит ИОХЛТ и ОХЛТ. Наихудшие результаты отмечены в группе ИХЛТ, что, скорее всего, обусловлено увеличением длительности курса лечения на 17,2 и 42,6% по сравнению с таковыми при ИОХЛТ и ОХЛТ, так как по всем другим параметрам (медиана числа циклов химиотерапии, СОД лучевой терапии, режим фракционированного облучения) лечение проводилось примерно в одинаковых условиях.

Сравнительное снижение эффективности ИХЛТ при опухолях головы и шеи было впервые отмечено в исследованиях французских авторов [2] и впоследствии подтверждено рядом американских авторов [15; 22]. Ими высказано мнение, что в условиях пролонгированной ИХЛТ наблюдается активная репопуляция новых клонов клеток плоскоклеточного рака [2; 15; 20; 23] с частичным нивелированием достигнутого терапевтического эффекта [22]. Часть опухолевых клеток при этом приобретает устойчивость к лекарственным препаратам [20]. Кроме того, лекарственные препараты обычно проявляют слабую противоопухолевую активность относительно клоногенных опухолевых клеток [5; 19]. В итоге в процессе пролонгированной ИХЛТ наблюдается селекция наиболее резистентных клеток новообразования, и последующая лучевая терапия фактически проводится в относительно худших условиях, что, естественно, отражается на эффективности лечения.

Полученные результаты клинических наблюдений находятся в соответствии с данными литературы, а по некоторым показателям даже несколько превосходят их. Согласно результатам исследования С. Martin и соавт. (2007); J. A. Bonner и соавт. (2006); M. R. Posner и соавт. (2007); J. B. Vermorken (2007) [3; 24; 19; 7], 5-летняя вы-

Таблица 3

Клинический эффект на этапе индукционной химиотерапии у больных плоскоклеточным раком глотки^а

Вариант ХЛТ	Число больных	Препарат	Эффективность химиотерапии				
			ПЭ	ПЭ+ЧЭ	ЧЭ	стабилизация	БЭ
ИХЛТ	68	5ФУ, CDDP	2 (2,9)	10 (14,7)	16 (23,5)	31 (45,5)	9 (13,2)
ИОХЛТ	106	5ФУ, CDDP	4 (3,7)	24 (22,6)	20 (18,8)	40 (37,7)	18 (17)
Всего	174 (100%)		6 (3,5)	34 (19,5)	36 (20,7)	71 (40,8)	27 (15,5)

^а В скобках указаны проценты.

ПЭ — полный эффект; ПЭ+ЧЭ — полный +частичный эффект; БЭ — без эффекта; CDDP — цисплатин.

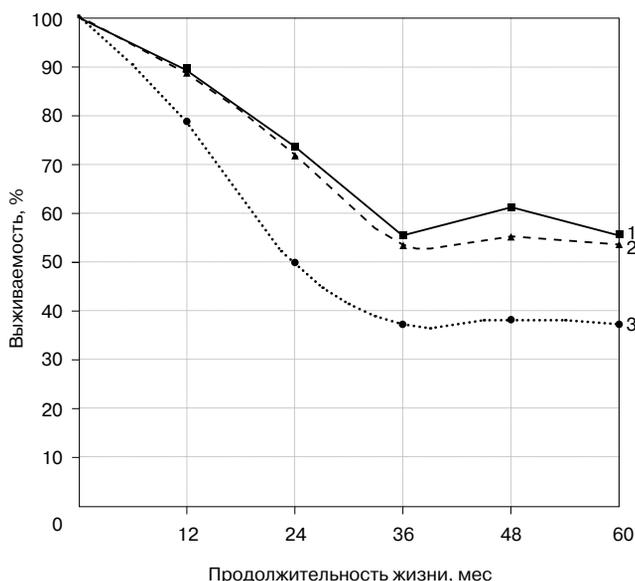


Рисунок 1. Отдаленные результаты при 3 вариантах ХЛТ у больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки (p = 0,01). 1 — ОХЛТ; 2 — ИОХЛТ; 3 — ИХЛТ.

живаемость при ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи колеблется от 30 до 52%. По результатам наших исследований, 5-летняя выживаемость в зависимости от варианта ХЛТ варьировала от 38,5 ± 8% (ИХЛТ) до 54,3 ± 7,5% (ИОХЛТ) и 56,7 ± 7,7% (ОХЛТ) соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Б. М., Гарин А. М., Кошалиев Э. Ш. Сравнительная оценка эффективности лучевого и химиолучевого лечения рака носоглотки III—IV стадий // Мед. радиол. — 1987. — Т. 32, № 7. — С. 25—29.
2. Bourhis J., Pignon J. P., Designe L. Meta-analysis of chemoradiotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): (1) locoregional treat-

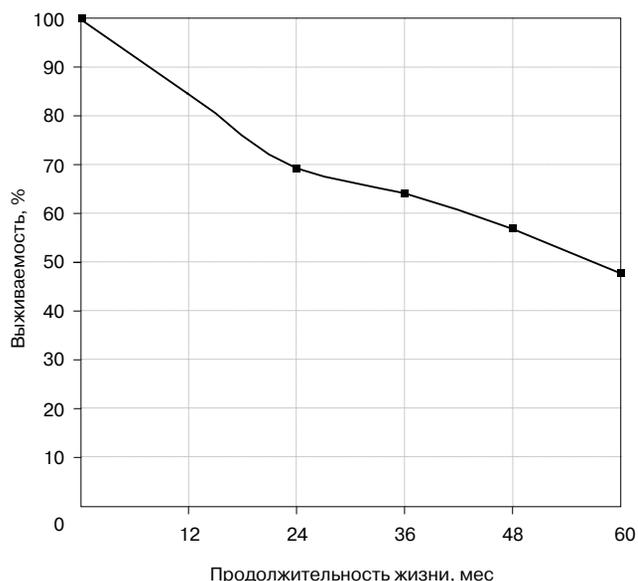


Рисунок 2. Отдаленные результаты ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки независимо от варианта лечения.

- ment vs same treatment + chemotherapy // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 17, N 2. — P. 1486.
3. Bonner J. A., Yarari P. M., Giralt Y. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous Cell carcinoma of Head and Neck // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354, N 6. — P. 567—578.
4. Calais G., Bardet E., Sire C. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stage III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98—02 Gortec phase II trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — Vol. 58. — P. 161—166.
5. Kotelnikov V. M., Coon J. S., Haleem A. Cell kinetics of head and neck cancers. — Clin. Cancer Res. — 1995. — Vol. 1, N 2. — P. 527—537.
6. Hitt R., Grau J., Lopez-Pousa A. A Phase II/III Trial of Induction Chemotherapy (ICT) with Cisplatin/5-Fluorouracil (PF) vs. Docetaxel (T) plus PF (TPF) followed by Chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT for Unresectable Locally Advanced Head and Neck Cancer (LAHNC) // J. Clin. Oncol. — Vol. 23, N 16S. — P. 5578

Таблица 4

Непосредственные и отдаленные результаты 3 вариантов ХЛТ больных местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки^a

Показатели эффективности лечения	ИХЛТ	ИОХЛТ	ОХЛТ	Всего
Число больных	68	106	84	258
Полный эффект	30 (44,1)	57 (53,8)	50 (59,5)	137 (53,1)
Остаточные опухоли	38 (55,9)	49 (46,2)	34 (40,5)	121 (46,8)
Локорегионарные рецидивы	14 (46,7)	25 (43,9)	18 (36)	57 (41,6)
Отдаленные метастазы	15 (22)	25 (23,6)	12 (14,3)	52 (20,2)
Безрецидивная 5-летняя выживаемость	53,6%	56,1%	64%	58,4%
Общая 5-летняя выживаемость	38,5 ± 8%	54,3 ± 7,5%	56,4 ± 7,7%	49,3 ± 3%

^a В скобках указаны проценты.

7. Vermorken J. B., Remenar E., Herpen C. Cisplatin, Fluorouracil and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1695—1704.

8. Wendt T. G., Grabenbauer C. C., Rodel C. M. Simultaneous radiochemotherapy alone in advanced head and neck cancer. A randomized multicenter study // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol 16, N 4. — P. 1318—1324.

9. Виноградов В. М. Основные принципы химиолучевой терапии // Матер. III съезда онкол. и радиол. СНГ. — Минск, 25—28 мая 2004 г. — С. 329—330.

10. Гладилина И. А., Алиев Б. М., Голдобенко Г. В. Отдаленные результаты лечения мультифракционированного облучения больных раком ротоглотки III—IV стадии заболевания // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 44—49.

11. «Спасительные» операции при остаточных и рецидивных опухолях после химиолучевой терапии у больных раком глотки / Мяткин Е. Г., Алиева С. Б., Задеренко И. А., Жарков О. А. // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* — 2009. — Т. 20, № 2 (прил. 1). — С. 70.

12. Романов И. С., Купчан Д. З. Применение цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи // *Совр. онкол.* — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 3—10.

13. Ткачев С. И. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований // Матер. III съезда онкол. и радиол. СНГ. — Минск 25—28 мая 2004 г. — С. 353—354.

14. Тюляндин С. А., Стенина М. Б. Таксаны // *Новые цитостатики в терапии злокачественных опухолей* / Под ред. В. А. Горбуновой. — М., 1998. — С. 97—118.

15. Adelstein D. J. Squamous Cell Head and Neck Cancer. — Humana Press Int., 2005. — P. 358.

16. Polychemotherapy (PCT) with leucovorin and radiotherapy (RT) for locally advanced laryngeal cancer (T3N0M0) / Alferov V. V., Alieva S. B., Zak E. M., Manzuk L. V., Kondratyeva A. P. // 7-th International Congress on Anti-cancer Treatment, Abst. — Paris, 1997. — P. 221.

17. Hitt R., Lopes-Pousa A., Rodrigues M. Phase III study comparing cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F) versus PF and paclitaxel as induction therapy in locally advanced head and neck cancer (LAHNC) // *Procedd. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 496.

18. Induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer: a new standard of care? / Lorch J. H., Posner M. R., Wirth L. J., Haddad R. I. // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 1155—1163.

19. Posner M. R., Wirth L., Tishler R. B. The Evolution of Induction Chemotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. In «Squamous Cell Head and Neck Cancer» / Ed. D. J. Adelstein. — 2005. — P. 171—185.

20. Peters L. J., Withers H. R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer — the time factor // *Int. J. Radiat. Biol. Physiol.* — 1997. — Vol. 39, N 2. — P. 831—836.

21. Vokes E. E., Kies M., Rosen R. A. Induction chemotherapy (Ind) followed by concomitant chemoradiotherapy (CXRT) for stage IV head and neck cancer (HNC): An attempt at locoregional and systemic tumor control // *ASCO.* — 2000. — Vol. 19. — P. 419.

22. Rischin D. Induction chemotherapy in head and neck. In *Squamous Cell Head and Neck cancer* / Ed. D. J. Adelstein. — Humana Press Int., 2005. — P. 165—171.

23. Fu K. K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55, N 4. — P. 2123—2130.

24. Martin C., Premachandra D., Montgomery P. Still a place for induction therapy in chemoradiotherapy of advanced squamous cancer of the head and neck // *Radiother. Oncol.* — 2004. — Vol. 73 (suppl. 1). — P. 729.

Поступила 26.05.2010

Sevil Bagaturovna Aliyeva¹

FIVE-YEAR OUTCOMES OF THREE CHEMORADIOTHERAPY MODALITIES IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS-CELL CARCINOMA OF THE PHARYNX

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Radiation Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Aliyeva Sevil Bagaturovna, Radiation Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448; e-mail: drsevil@mail.ru

A total of 258 patients with stage III—IV squamous-cell carcinoma of the pharynx were managed during 1998 through 2007. The patients were divided into three groups with respect to treatment modality: induction (n = 68), induction-concurrent (n = 106) or concurrent (n = 84) chemoradiotherapy. The therapy was given with 5-fluorouracil and cisplatin. 5-Fluorouracil was administered at 1000 mg/m² by a 96-h continuous infusion every 24 h on days 1, 2, 3 and 4, cisplatin was administered at 100 mg/m² by intravenous drip on day 4. Radiotherapy was given using a linear accelerator by 2 Gy fractions daily to the total tumor dose 68 to 72 Gy by a split course. The 5-year overall and disease-free recurrence rates with respect to chemoradiotherapy modality were 38.5 ± 8 and 53.3% (induction chemoradiotherapy), 54.3 ± 7.5 and 56.1% (induction-concurrent chemoradiotherapy), 56.7 ± 7.7 and 64% (concurrent chemoradiotherapy). Induction-concurrent and concurrent chemoradiotherapies are promising options in the treatment of patients with locally advanced squamous-cell carcinoma of the pharynx.

Key words: carcinoma of the pharynx, chemoradiotherapy, cisplatin, 5-fluorouracil, salvage surgery.

Сергей Викторович Зинченко¹, Рустем Шамильевич Хасанов²,
Шамиль Мухаметович Вахитов³, Светлана Евгеньевна Габитова⁴,
Ринат Габбасович Хамидуллин⁵, Владимир Алексеевич Чернышев⁶,
Андрей Николаевич Рудык⁷, Максим Александрович Бусыгин⁸

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПОИСКЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

¹ К. м. н., врач, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

² Д. м. н., директор, Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

³ Д. м. н., заведующий, кафедра менеджмента и организации сестринского дела Казанского государственного медицинского университета (420012, РФ, г. Казань, ул. Булгерова, г. 49)

⁴ К. м. н., заведующая, кабинет статистики Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

⁵ К. м. н., заведующий, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

⁶ К. м. н., врач, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

⁷ Врач, отделение опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

⁸ Врач, дежурное отделение Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (420029, г. Казань, Сибирский тракт, г. 29)

Адрес для переписки: 420029, РФ, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29 Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, отделение опухолей головы и шеи, Зинченко Сергей Викторович; e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Проблема пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага — отсутствие первичной опухоли, что не позволяет назначить адекватную терапию. Диагностика у пациентов данной категории направлена на поиск первичного очага и на оценку распространенности метастатического поражения. Прорыв в поиске первичного очага, на наш взгляд, возможен с внедрением в клиническую практику математического моделирования, позволяющего с высокой долей вероятности предположить локализацию первичной опухоли. В исследование был включен 581 пациент с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, наблюдавшийся с 1996 по 2008 г. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ (Казань). У 69 из них впоследствии был выявлен первичный очаг в легком. Проведен корреляционный многофакторный анализ, позволивший с высокой долей вероятности предположить локализацию первичной опухоли в легком.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, χ^2 -корреляция, математическая модель, рак легкого.

Проблема диагностики и лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (МЗОБПО), на долю которых приходится около 3—15% [1—3] больных с впервые зарегистрированным

диагнозом злокачественного новообразования, актуальна и до сих пор не решена. Несмотря на то что данная патология входит в первую десятку самых распространенных злокачественных новообразований [2; 4], отношение к ним большинства онкологов остается неоднозначным.

Следует отметить, что внедрение в клиническую практику компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [5], методов иммунодиагностики [6; 7] значительно повысило возможности

© Зинченко С. В., Хасанов Р. Ш., Вахитов Ш. М., Габитова С. Е., Хамидуллин Р. Г., Чернышев В. А., Рудык А. Н., Бусыгин М. А., 2010
УДК 616.24-006.04-033.2:519.8

обнаружения первичной опухоли, но проблема до конца не решена [8; 9].

Не менее важным остается вопрос об экономической эффективности диагностики и лечения больных с МЗОБПО. Не секрет, что затраты на обследование и возможное дальнейшее лечение этих пациентов остаются наиболее высокими, однако их назначение и выполнение зачастую является необоснованным или даже ненужным [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 581 больного (324; 55,7% мужчин и 257; 44,3% женщин) с МЗОБПО, обследовавшихся и лечившихся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 1996 по 2008 г. Все пациенты были в возрасте от 17 до 83 лет, средний возраст $55,78 \pm 0,97$ года. С 2000 г. производили отбор и наблюдение за пациентами с данной патологией в рамках настоящей научной работы. При жизни первичный очаг был выявлен у 181 (31,1%) пациента на сроках от 2 до 38 мес (в среднем $6,11 \pm 0,67$ мес). Локализация выявленных первичных опухолей отражена в табл. 1.

Еще у 4 пациентов на основании гистологического и иммуногистохимического исследований метастазов был диагностирован рак легкого (бронхиоло-альвеолярный рак легкого — у 2, крупноклеточный рак легкого — у одного, мелкоклеточный рак легкого — у одного), который за период наблюдения клинически не проявился. Таким образом, у 69 пациентов был идентифицирован первичный очаг в легком.

Корреляционный анализ с целью определения взаимосвязи между учетными признаками и выявлением первичной опухоли был проведен у всех пациентом при условии обнаружения 5 первичных очагов и более одной и той же локализации. В результате отобраны признаки, связанные с проявлением первичного очага. Эти так называемые факторные признаки были следующими: пол, возраст, морфология метастаза, локализация метастазов, распространенность метастатического поражения. Другие учетные признаки (длительность заболевания, общее состояние здоровья, профессия, характер лечения) не были связаны с проявлением первичного очага указанных локализаций.

На примере самой многочисленной категории пациентов с выявленным первичным очагом в легком представлены результаты математического моделирования. Единственным результативным признаком был выявленный первичный очаг в легком. После группировки и классификации учетных признаков (результативный, факторный) данные были сведены в таблицы, позволившие установить взаимосвязь между двумя и более переменными с использованием алгоритма таблиц сопряженности [11]. Связь между признаками вычисляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. В связи с громоздкостью расчетов использовали для решения уравнений компьютерную программу Excel и Statistika-6,0. Силу связи оценивали по величине коэффициента корреляции (в нашем случае коэффициент Крамера — КК). Слабую связь констатировали при КК от 0 до 0,29, среднюю — от 0,3 до 0,69, сильную — от 0,7 до 1. При положительных

Таблица 1
Локализация выявленного первичного очага у пациентов с МЗОБПО

Локализация	Частота обнаружения	
	абс.	%
Легкое	65	35,9
мелкоклеточный рак	12	6,6
Носорогортаноглотка	25	13,8
Молочная железа	24	13,3
Яичник	12	6,6
Почка	11	6,1
Ободочная кишка	10	5,6
Щитовидная железа	6	3,4
медуллярный рак	3	1,7
папиллярный рак	2	1,1
фолликулярный рак	1	0,5
Желудок	5	2,8
Меланома кожи	5	2,8
беспигментная	3	1,7
Яичко	4	2,2
семинома	2	1,1
эмбриональный рак	1	0,5
Предстательная железа	4	2,2
Печень	2	1,1
холангиоцеллюлярный рак	1	0,5
гепатоцеллюлярный рак	1	0,5
Эндометрий	2	1,1
Слюнная железа	2	1,1
Кисть, мягкотканная саркома	1	0,5
Пищевод	1	0,5
Поджелудочная железа	1	0,5
Плазмоцитома с локальным поражением лимфоузлов шеи	1	0,5
Всего	181	100

значениях КК связь расценивали как прямую, при отрицательных — как обратную. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После расчетов получены следующие данные (табл. 2). Для удобства расчетов в представленной мате-

матической модели был применен коэффициент детерминации (R^2), который вычисляется путем возведения в квадрат коэффициента корреляции R (в нашем исследовании коэффициент Крамера). Эта величина обозначает долевой вклад изучаемого факторного признака в вариативность результативного, выражается в процентах. Так, если $КК = 0,3$, то $R^2 = 0,09$ и, следовательно, данный

Таблица 2

Корреляционная зависимость факторных признаков при локализации первичного очага в легком

Факторный признак	Критерий χ^2	p	КК	Сила связи
Локализация метастазов				
плевра	7,225	0,007	0,093	Слабая
лимфатические узлы шеи (IV—VI зон)	37,012	0,000	0,211	Слабая
подмышечные лимфатические узлы	-4,231	0,04	-0,071	Отрицательная слабая
лимфатические узлы средостения	114,368	0,000	0,372	Средняя
забрюшинные лимфатические узлы	0,605	0,437	-	Нет связи
печень	1,136	0,437	-	Нет связи
легкие	7,732	0,005	0,097	Слабая
кости	2,820	0,093	-	Нет связи
надпочечник	2,491	0,115	-	Нет связи
головной мозг	2,198	0,138	-	Нет связи
Морфология метастазов				
нейроэндокринный рак	53,104	0,000	0,302	Средняя
аденокарцинома	1,148	0,284	-	Нет связи
рак без детализации	0,127	0,721	-	Нет связи
подозрение на бронхоалоальвеолярный рак	29,41	0,000	0,231	Слабая
плоскоклеточный рак	3,834	0,050	0,081	Слабая
Возраст моложе 50 лет	5,019	0,025	0,093	Слабая
Мужской пол	13,108	0,000	0,150	Слабая
Распространенность метастатического поражения				
1А (локальное поражение лимфатических узлов)	1,67	0,196	-	Нет связи
1Б (локальное поражение органов и тканей)	0,011	0,915	-	Нет связи
2А (распространенное поражение лимфатических узлов)	16,442	0,000	0,168	Слабая
2Б (распространенное поражение органов и тканей)	2,98	0,084	-	Нет связи
2В (сочетанное, распространенное поражение органов, тканей и лимфатических узлов)	0,0	0,984	-	Нет связи

факторный признак обуславливает 9% вариабельности резульативного признака [11] (табл. 3).

Анализируя данные, представленные в табл. 2 и 3, можно сделать вывод, что у мужчин преимущественно моложе 50 лет с метастазами в лимфатические узлы средостения и шеи, с плевритом и метастазами в легкие нейроэндокринной опухоли, плоскоклеточного рака или с подозрением на бронхиоло-альвеолярный рак можно с высокой долей вероятности предположить первичный очаг в легком. Таким образом, при наличии всех или части указанных факторных признаков диагностический арсенал следует направить именно на поиск первичного очага в легком. При неэффективности поиска лечение следует проводить как при раке легкого соответствующего морфологического подтипа и распространенности.

Предложенная математическая модель в настоящее время проходит клиническую апробацию, однако особенности течения заболевания у пациентов с МЗОБПО пока не позволяют в короткие сроки убедительно подтвердить эффективность и работоспособность предложенного способа идентификации первичного очага.

ВЫВОДЫ

Математическое моделирование в поиске первичной опухоли у больных с МЗОБПО нуждается в клинической проверке своей эффективности. В случае положительного результата данный способ позволит значительно удешевить диагностику и оптимизировать лечение у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров И. Г., Комов Д. В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. — М.: «Триада-Х», 2002. — 136 с.
2. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary / Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F. A. // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39, N 14. — P. 1990—2005.
3. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review / van de Wouw A. J., Jansen R. L., Speel E. J., Hillen H. F. // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14, N 2. — P. 191—196.
4. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология: опухоли желудочно-кишечного тракта. — 2001. — Т 3, № 4. — С. 42—43.
5. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients diagnostic and therapeutic management / Mantaka P., Baum R. P., Hertel A., Adams S., Niessen A., Sengupta S., Hor G. // Cancer Biother. Radiopharm. — 2003. — Vol. 18, N 1. — P. 47—58.
6. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas / Kaufmann O., Fietze E., Mengs J., Dietel M. // Am. J. Clin. Pathol. — 2001. — Vol. 116, N 6. — P. 823—830.
7. Giard R. W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology // Ned Tijdschr. Geneesk. — 2002. — Vol. 146, N 36. — P. 1681—1685.
8. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site / Bugat R., Batail-

Таблица 3

Система расчетов значимых факторных признаков при выявленном первичном очаге в легком

Факторный признак		Критерий χ^2	КК	R ² , %	Максимальное влияния факторов, %
1	Плеврит	7,225	0,093	0,9	42,4
2	Лимфатические узлы шеи (IV—VI зон)	37,012	0,211	4,5	
3	Подмышечные лимфатические узлы	-4,231	0,071	0,5	
4	Лимфатические узлы средостения	114,368	0,372	13,8	
5	Легкие	7,732	0,097	0,9	
6	Нейроэндокринный рак	53,104	0,302	9,1	
7	Подозрение на бронхиоло-альвеолярный рак	29,41	0,231	5,3	
8	Плоскоклеточный рак	3,834	0,081	0,7	
9	Возраст моложе 50 лет	5,019	0,093	0,9	
10	Мужской пол	13,108	0,150	2,3	
11	Группа 2А	20,63	0,188	3,5	

R² — коэффициент детерминации.

lard A., Lesimple T., Voigt J. J., Culine S., Lortholary A., Merrouche Y., Ganem G., Kaminsky M. C., Negrier S., Perol M., Laforet C., Bedossa P., Bertrand G., Coindre J. M., Fizazi K. // Bull. Cancer. — 2002. — Vol. 89, N 10. — P. 869—875.

9. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14, N 3. — P. 11—18.

10. Carcinoma of unknown primary site / Greco F. A., Burris H. A., Erland J. B., Gray J. R., Kalman L. A., Schreeder M. T., Hainsworth J. D. // Cancer. — 2000. — Vol. 89, N 15. — P. 2655—2660.

11. Вахитов Ш. М. Анализ связей в социально-гигиенических исследованиях с использованием таблиц сопряженности. — Л., 1990. — 30 с.

Поступила 10.03.2010

*Sergey Victorovich Zinchenko¹, Rustem Shamilevich Khasanov²,
Shamil Mukhametovich Vakhitov³, Svetlana Evgenievna Gabitova⁴,
Rinat Gabbasovich Khamidullin⁵, Vladimir Alexeyevich Chernyshev⁶,
Andrey Nikolayevich Rudyk⁷, Maxim Alexandrovich Busygin⁸*

MATHEMATIC MODELING TO DISCOVER PRIMARY LUNG CANCER IN PATIENTS WITH METASTASES FROM UNKNOWN PRIMARY

¹ MD, PhD, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

² MD, PhD, Director, Privolzhsky Affiliation, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

³ MD, PhD, Head, Chair of Nurse Business Management, Kazan State Medical University
(49, ul. Butlerova, Kazan, RF, 420012)

⁴ MD, PhD, Head, Statistics Office, Republican Cancer Clinic, RT HM
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

⁵ MD, PhD, Head, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

⁶ MD, PhD, Physician, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

⁷ Physician, Head and Neck Tumor Department, Republican Cancer Clinic, RT HM
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

⁸ Physician, Watching Department, Republican Cancer Clinic, RT HM
(29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029)

Address for correspondence: Zinchenko Sergey Victorovich, Head and Neck Tumor Department,
Republican Cancer Clinic, RT HM, 29, Sybirsky Tract, Kazan, RF, 420029;
e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Failure to find the primary tumor is a serious problem for patients with metastases from unknown primary that hampers adequate treatment. The diagnostic procedure in this setting is aimed to find the primary tumor and to evaluate metastatic disease extent. Mathematic modeling helps discover the primary with a high-probability and may provide a breakthrough in this problem. We studied 581 patients with metastases from an unknown primary managed during 1996 through 2008 at the Republican Cancer Clinic (Kazan). Primary lung cancer was later diagnosed in 69 of the cases. Multivariate correlation analysis resulted in a high-probability detection of primary lung cancers.

Key words: metastases from an unknown primary, χ^2 -correlation, mathematic model, lung cancer.

*Ирина Викторовна Кондакова¹, Елена Владимировна Клишо²,
Ольга Владимировна Савенкова³, Дмитрий Александрович Шишкин⁴,
Евгений Лхамацыренович Чойнзон⁵*

ТКАНЕВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

¹ Профессор, г. м. н., заведующий, лаборатория биохимии опухолей НИИ онкологии
СО РАМН (634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

² К. м. н., старший научный сотрудник, лаборатория биохимии опухолей НИИ онкологии СО РАМН
(634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

³ Младший научный сотрудник, отделение патологической анатомии и цитологии,
НИИ онкологии СО РАМН (634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

⁴ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии
СО РАМН (634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

⁵ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., директор, заведующий, отделение опухолей головы и
шеи НИИ онкологии СО РАМН (634050, РФ, г. Томск, пер. Кооперативный, г. 5)

Адрес для переписки: 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, НИИ онкологии Томского научного
центра СО РАМН, лаборатория биохимии опухолей, Кондакова Ирина Викторовна;
e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в деградации структурных белков соединительной ткани и обладают способностью регулировать функции биологически активных молекул. В настоящее время нет однозначного представления о регуляции экспрессии и функции матриксных металлопротеиназ в тканях опухолей. В данной работе изучали экспрессию матриксных металлопротеиназ-1, -2 и -9 и молекул, регулирующих экспрессию этих протеаз, в опухолевой ткани и окружающей ее строме, а также связи уровня матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ и индуктора внеклеточных матриксных металлопротеиназ с клинико-морфологическими параметрами, характеризующими плоскоклеточные карциномы головы и шеи. Материалом для исследования послужили 50 послеоперационных образцов плоскоклеточных карцином головы и шеи. Исследование экспрессии матриксных металлопротеиназ-1, -2 и -9, тканевых ингибиторов металлопротеиназ-1 и -2 и индуктора внеклеточных матриксных металлопротеиназ проводили иммуногистохимическим методом.

Показано, что в плоскоклеточных карциномах головы и шеи экспрессия матриксных металлопротеиназ-1, -2 и -9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 была значительно выше в строме, чем в опухолевых клетках, в то время как преимущественная экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и индуктора внеклеточных матриксных металлопротеиназ наблюдалась в злокачественных клетках. Обнаружена прямая корреляция между экспрессией индуктора внеклеточных матриксных металлопротеиназ в опухолевых клетках и матриксных металлопротеиназ-2 и -9 в строме, что позволяет предположить регуляторную роль индуктора внеклеточных матриксных металлопротеиназ, локализованного на поверхности опухолевых клеток, в экспрессии микроокружением матриксных металлопротеиназ. Зарегистрировано достоверное снижение уровня экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 в опухолевых клетках при метастазах в регионарных лимфатических узлах. Полученные результаты позволяют рассматривать тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 в качестве потенциального прогностического маркера течения заболевания.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ, плоскоклеточные карциномы головы и шеи.

Развитие злокачественных новообразований тесно связано с протеолитическими ферментами, которые могут наделять опухолевые клетки способностью к инвазии и ме-

тастазирования. Кроме того, известно, что протеазы являются частью регуляторных механизмов, которые определяют внеклеточное микроокружение и ответ клеток на это

микроокружение, в частности пролиферацию, апоптоз, образование новых кровеносных сосудов, снабжающих опухоль питательными веществами, и способность распознавать опухолевые клетки иммунной системой [1; 2]. Среди всего множества протеаз особое значение в онкогенезе занимает семейство матриксных металлопротеиназ (ММП), которые играют важную роль в деградации структурных белков соединительной ткани, таких, как коллагены, эластин, протеогликаны, гликопротеины и молекулы межклеточных и белково-клеточных контактов [3]. Кроме того, ММП обладают способностью регулировать функции биологически активных молекул, включая факторы роста, молекулы адгезии и др. [4]. Благодаря этим свойствам ММП обеспечивают инвазивный рост опухолевых клеток в базальной мембране и строме, пенетрацию в лимфатические и кровеносные сосуды и метастазирование [5]. ММП-2 и ММП-9 способны гидролизовать основной структурный белок базальной мембраны коллаген IV типа, поэтому в настоящее время эти ферменты претендуют на роль факторов прогноза метастазирования [6]. Показано, что ММП, увеличивая экспрессию фактора транскрипции Snail, индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход, в результате которого трансформированные клетки не только теряют молекулы адгезии, но и приобретают способность быть подвижными [7]. Установлено, что ММП стимулируют миграцию злокачественных клеток, принимают участие в регуляции неоангиогенеза и отборе резистентных к апоптозу опухолевых клеток [4; 8].

Регуляция каталитической активности ММП осуществляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), а экспрессии — индуктором внеклеточных матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN, CD 147). Известны 4 представителя семейства тканевых ингибиторов. ТИМП-1 и ТИМП-2 были идентифицированы во многих нормальных тканях и злокачественных опухолях, и их уровни были выше в неметастатических опухолях, чем в метастатических [9]. Определяющее значение для осуществления протеолиза имеет нарушение баланса уровня протеаз и их ингибиторов. EMMPRIN является высокогликозилированной трансмембранной молекулой, локализованной на плазматической мембране, и обладает способностью стимулировать продукцию ММП как опухолевыми клетками, так и клетками микроокружения [10]. Чтобы вызвать продукцию ММП фибробластами, необходим прямой клеточный контакт между раковыми клетками и фибробластами [11]. В настоящее время есть данные о существовании растворимой формы EMMPRIN, который может индуцировать экспрессию ММП в фибробластах, находящихся на отдалении от опухолевых клеток и в смежной нормальной ткани [12]. Увеличенная продукция ММП клетками стромальной популяции способствует опухолевой инвазии и ангиогенезу [13].

Представляет интерес исследование экспрессии ММП, ТИМП и EMMPRIN как в злокачественных, так и в стромальных клетках в связи с тем, что раковые клетки могут направленно усиливать продукцию ММП клетками микроокружения путем экспрессии на своей плаз-

матической мембране EMMPRIN [11]. Настоящая работа посвящена изучению экспрессии ММП-1, ММП-2 и ММП-9 и молекул, регулирующих экспрессию этих протеаз, в опухолевой ткани и окружающей ее строме (ТИМП-1, ТИМП-2 и EMMPRIN), а также связи уровня ММП, ТИМП и EMMPRIN с клинико-морфологическими параметрами, характеризующими плоскоклеточные карциномы головы и шеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 больных с опухолями головы и шеи (гортань, ротоглотка, гортаноглотка, органы полости рта) стадии T13N03M0 в возрасте от 31 до 77 лет, которые проходили лечение в НИИ онкологии СО РАМН с 2006 по 2009 г. Материалом для исследования служили послеоперационные образцы опухолевой ткани. Весь полученный материал проходил гистологическую верификацию. Все опухоли имели гистологическое строение плоскоклеточных карцином разной степени дифференцировки.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии ММП-1, ММП-2 и ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 и EMMPRIN было проведено с использованием антител фирмы «Новокастра» ММП-2 (NCL-MMP2-507, для парафиновых блоков, высокотемпературная демаскировка антигена в 1 мМ ЭДТА pH 8,0, рабочее разведение от 1 : 40 до 1 : 80); ММП-9 (NCL-MMP9, для парафиновых блоков, рабочее разведение 1 : 40); ТИМП-1 (NCL-TIMP1-485, для замороженной ткани и парафиновых блоков, рабочее разведение 1 : 200); ТИМП-2 (NCL-TIMP2-487, для парафиновых блоков, высокотемпературная демаскировка антигена в 1 мМ ЭДТА, pH 8,0, рабочее разведение 1 : 20); EMMPRIN (CD 147) (NCL-CD147, для парафиновых блоков, высокотемпературная демаскировка антигена в 0,01 М цитратном буфере pH 6,0, рабочее разведение от 1 : 20 до 1 : 40). Инкубацию с первыми антителами проводили 60 мин при температуре 25 °С. Использовали полимерную систему визуализации фирмы «BioGenex», в качестве хромогена — диаминобензидин, препараты докрашивали гематоксилином. Экспрессию маркеров оценивали полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антигенпозитивных клеток в опухолевых структурах и строме и представляли в баллах. Реакцию окрашивания оценивали следующим образом: негативная — 1 балл, слабая — 2 балла, средняя (умеренная) — 3 балла и выраженная — 4 балла.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 6.0. Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмагорова—Смирнова. При нормальном распределении значений применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Для значений, закон распределения которых отличался от нормального, был применен непараметрический критерий Манна—Уитни. Наличие связи между изучаемыми признаками исследовали с использованием корреляционного анализа и оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным иммуногистохимического исследования экспрессия ММП-1 и ММП-2 в тканях опухолей голо-

вы и шеи была слабopоложительной и отмечалась в 50% образцов, в то время как ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-2 и ЕММРIN определялись в большинстве тканей карцином головы и шеи.

Накопление ММП, ТИМП и ЕММРIN обнаруживалось как в опухолевых клетках, так и в клетках стромы, в частности в фибробластах, макрофагах, сосyдистых эндотелиоцитах. Наблюдалось неравномерное распределение всех исследуемых показателей между раковыми и стромальными клетками. Так, на рисунке, ч. А представлена слабая экспрессия ММП-1 клетками опухоли, интенсивность окрашивания фермента в инфильтрате была умеренной и выраженной. На рисунке, ч. Б отражены отсутствие экспрессии ММП-2 в опухолевых структурах и умеренная и выраженная реакция в строме в клетках инфильтрата и в фиброцитах. Экспрессия ММП-9 в клетках стромы была выше, чем в опухолевых клетках. На рисунке, ч. В представлена экспрессия ММП-9 клетками карциномы и единичными клетками стромы. Ингибиторы ТИМП-1 и ТИМП-2 также распределялись неравномерно между опухолевыми и стромальными структурами. Для ТИМП-1 были характерны выраженная экспрессия в опухолевых структурах и отсутствие экспрессии в строме (рисунок, ч. Г), в то время как наблюдались умеренное накопление ТИМП-2 в строме и отсутствие такового в опухолевой ткани (рисунок, ч. Д). Зарегистрирована выраженная экспрессия ЕММРIN в мембране и в цитоплазме опухолевых клеток, тогда как в строме этот гликопротеин практически отсутствовал (рисунок, Е).

В табл. 1 представлены обобщенные данные, характеризующие экспрессию изучаемых показателей в опухолевых и стромальных структурах. Показано, что в плоскоклеточных карциномах головы и шеи экспрессия ММП-1, ММП-2 и ММП-9 и ТИМП-2 была значительно выше в строме, чем в опухолевых клетках, наряду с этим преимущественная экспрессия ТИМП-1 и ЕММРIN наблюдалась в злокачественных клетках.

Вероятно, увеличение продукции ММП микроокружением происходит вследствие влияния, оказываемого на него раковыми клетками путем секреции ЕММРIN. Это предположение подтверждается обнаруженной прямой корреляцией между экспрессией ЕММРIN в опухолевых клетках и ММП-2, ММП-9 в строме ($R = 0,315$; $p = 0,019$ и $R = 0,424$; $p = 0,005$ соответственно). Полученные в представленной работе результаты дают основание предполагать, что высокая экспрессия ММП-1, ММП-2 и ММП-9 стромальными клетками важна для

инвазивного роста опухолей в окружающую ткань. Выраженная экспрессия ТИМП-1 злокачественными клетками, по-видимому, необходима для ограничения локального протеолиза путем ингибирования каталитической активности ММП в пространстве, непосредственно прилегающем к опухолевым клеткам, тогда как ТИМП-2 структурно связан с клетками стромы.

При анализе экспрессии исследуемых показателей в плоскоклеточных карциномах головы и шеи в зависимости от клинико-морфологических параметров заболевания не выявлены различия иммунореактивности опухолей в зависимости от размера опухоли. В то же время зарегистрировано достоверное снижение уровня экспрессии ТИМП-2 в опухолевых клетках (табл. 2) при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ингибиторов ММП в метастазировании плоскоклеточных карцином головы и шеи. По-видимому, в процессе метастазирования снижается ингибирующее влияние исследуемых ингибиторов на каталитическую активность ММП в злокачественных опухолях.

Различия по уровню экспрессии ферментов и регулирующих их молекул в зависимости от степени дифференцировки опухоли были достоверны только в отношении ММП-9 (см. табл. 2). Интенсивная иммунореактивность была более характерна для опухолевых клеток низкодифференцированных опухолей, а менее выраженная экспрессия наблюдалась в умеренно- и высокодифференцированных плоскоклеточных карциномах головы и шеи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи относятся к числу социально-значимых онкологических заболеваний, которые в общей структуре онкологической заболеваемости занимают 6-е ранговое место и составляют в среднем 18—20%. Несмотря на то что указанные новообразования можно отнести к опухолям наружной локализации, они характеризуются запущенностью, связанной с бессимптомным течением, выявляемостью на поздних стадиях и ежегодной смертностью более 50% из-за высокой частоты показателей рецидивирования и метастазирования. Все это обуславливает важность исследования механизмов метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи.

Учитывая важную роль ММП в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей, мы провели анализ

Таблица 1

Экспрессия ММП и ТИМП в опухолевых структурах и в строме плоскоклеточных карцином головы и шеи (в баллах)

Показатель	ТИМП-1	ТИМП-2	ММП-1	ММП-2	ММП-9	ЕММРIN
Опухоль	3,06 ± 0,10	1,20 ± 0,06	1,61 ± 0,11	1,24 ± 0,07	1,58 ± 0,10	3,00 ± 0,12
Строма	2,63 ± 0,12	2,32 ± 0,12	2,02 ± 0,12	2,69 ± 0,13	2,34 ± 0,11	2,05 ± 0,11
p ^a	0,017	0,001	0,015	0,001	0,001	0,001

^a Для различий между опухолью и стромой.

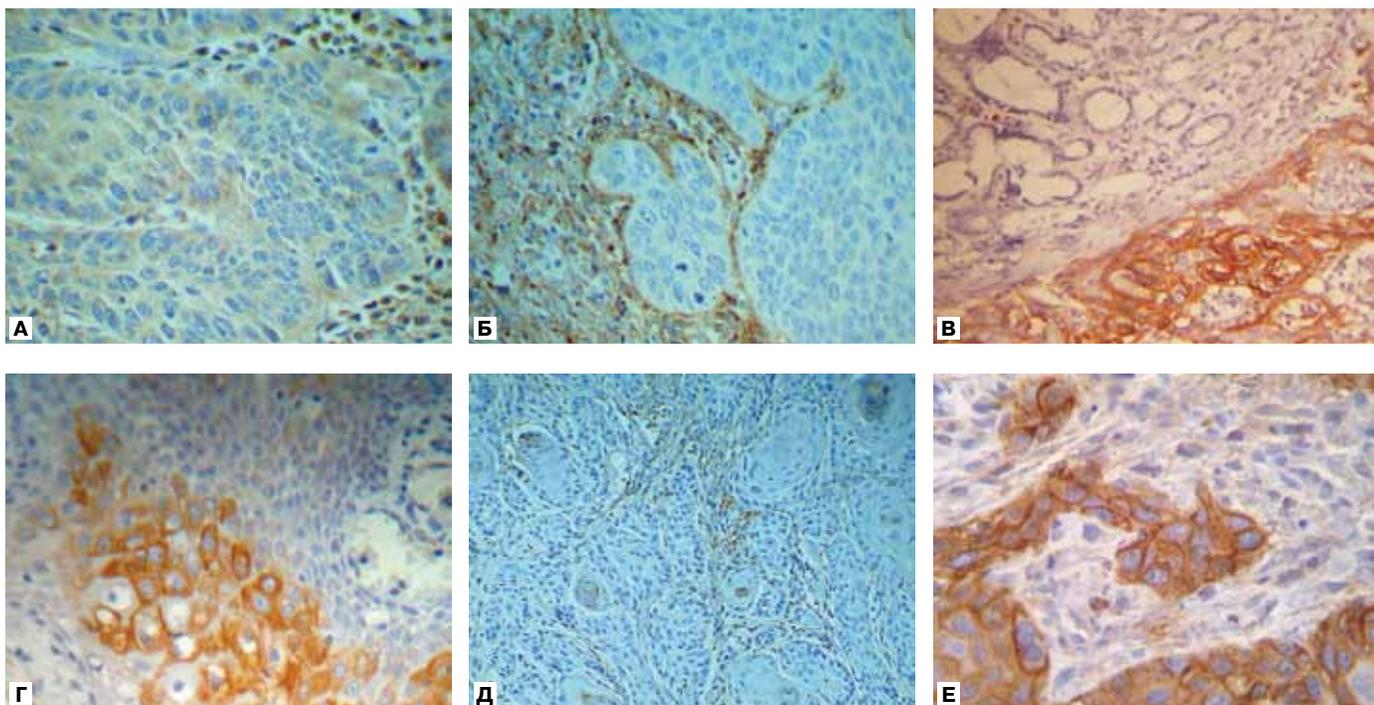


Рисунок. Экспрессия ММП, ТИМП и ЕММРIN (Е) при раке гортани.

А. Экспрессия ММП-1 в строме и опухолевой ткани ($\times 400$). **Б.** Экспрессия ММП-2 в строме и опухолевой ткани ($\times 400$). **В.** Экспрессия ММП-9 в лейкоцитах, инфильтрирующих строму ($\times 400$). **Г.** Экспрессия ТИМП-1 в строме и опухолевой ткани ($\times 400$). **Д.** Экспрессия ТИМП-2 в строме и опухолевой ткани ($\times 200$). **Е.** Экспрессия ЕММРIN в строме и опухолевой ткани ($\times 400$).

экспрессии этих ферментов и их регуляторных молекул (ТИМП, ЕММРIN) в тканях рака гортани, гортаноглотки, ротоглотки и ротовой полости, гистологически представляющих плоскоклеточные карциномы головы и шеи. Полученные результаты свидетельствуют о неравномерном распределении ММП, ТИМП и ЕММРIN между опухолевыми и стромальными клетками.

Экспрессия ЕММРIN в опухолевых клетках была значительно выше, чем в стромальных, тогда как экспрессия ММП-1, ММП-2 и ММП-9, наоборот, преобладала в клетках стромы. Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связи между уровнями экспрессии ЕММРIN в опухолевых клетках и ММП-2 и ММП-9 в клетках стромы. Эти результаты свидетельствуют о возможной регуляции экспрессии ММП-2 и ММП-9 в стромальных элементах молекулой ЕММРIN, локализованной на поверхности опухолевых клеток.

Важная роль ЕММРIN, экспрессируемого клетками плоскоклеточной карциномы головы и шеи, в продукции ММП и деградации коллагена I типа фибробластами доказана в экспериментах *in vitro* с использованием метода совместного культивирования клеток двух типов [11]. По-видимому, ЕММРIN, модулируя продукцию ММП клетками микроокружения, играет важную роль в инвазивном росте и метастазировании плоскоклеточных карцином головы и шеи. Вероятность этого предположения была доказана экспериментально с использованием линии клеток плоскоклеточных карцином головы и шеи, имплантированных иммунодефицитным (SCID) мышам и трансфицированным вектором, усиливающим синтез

ЕММРIN в клетках [14]. Эти экспериментальные опухоли характеризовались усиленным ростом и ангиогенезом по сравнению с контрольными.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важной роли стромального микроокружения в продукции ММП, что, вероятно, вносит существенный вклад в механизмы инвазивного роста и метастазирования злокачественных новообразований.

Как показывают результаты представленных исследований, при образовании регионарных метастазов не происходит достоверного изменения экспрессии ММП. Это несколько расходится с данными литературы. Так, в работе S. Wieqand была показана связь экспрессии ММП-2, ММП-3 и ММП-14 в плоскоклеточных карциномах головы и шеи с метастазированием [15]. Следует заметить, что в это исследование вошли 710 больных и, вероятно, это позволило повысить достоверность полученных данных.

В настоящей работе зарегистрировано снижение экспрессии ингибиторов ММП в опухолях при образовании лимфогенных метастазов. Связь ТИМП-2 с метастазированием при раке гортани подтверждается в работе W. Pietruzewska, в которой показана связь экспрессии ингибитора с лимфогенным метастазированием и безметастатической выживаемостью [16]. Эти данные позволяют рассматривать ТИМП-2 в качестве прогностического фактора при плоскоклеточных карциномах головы и шеи.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о неравномерном распределении ММП, их

Таблица 2

Экспрессия ММП, ТИМП и ЕММРIN в опухолях в зависимости от клинко-морфологических параметров заболевания

Клинко-морфологические параметры	n	ММП-1	ММП-2	ММП-9	ТИМП-1	ТИМП-2	ЕММРIN
Размер опухоли							
T1—2	21	1,95 ± 0,21	2,43 ± 0,20	2,33 ± 0,16	2,76 ± 0,21	2,38 ± 0,20	2,19 ± 0,19
T3—4	37	2,08 ± 0,17	2,76 ± 0,16	2,30 ± 0,15	2,65 ± 0,15	2,32 ± 0,16	1,95 ± 0,14
Регионарное метастазирование							
T1—4N0	22	1,14 ± 0,07	1,45 ± 0,18	1,59 ± 0,13	3,00 ± 0,11	1,35 ± 0,11	2,75 ± 0,16
T1—4N1—3	37	1,30 ± 0,11	1,76 ± 0,14	1,64 ± 0,20	2,75 ± 0,18	1,05 ± 0,05 ^a	3,08 ± 0,17
Степень дифференцировки							
низкая	16	1,60 ± 0,11	1,13 ± 0,09	2,00 ± 0,17	2,87 ± 0,24	2,47 ± 0,24	3,00 ± 0,12
высокая и умеренная	42	2,07 ± 0,17	1,34 ± 0,13	1,38 ± 0,12 ^b	2,90 ± 0,14	2,34 ± 0,17	2,95 ± 0,25

^a Различия достоверны по сравнению с группой T1—4N0 ($p < 0,05$).

^b Различия достоверны по сравнению с группой с низкой степенью дифференцировки опухолей ($p < 0,05$).

тканевых ингибиторов и индуктора ЕММРIN между опухолевыми и стромальными клетками плоскоклеточных карцином головы и шеи с преимущественной экспрессией ММП в клетках стромы, а ЕММРIN в клетках опухолей, что позволяет предполагать большое значение стромального микроокружения в патогенезе злокачественных новообразований. Экспрессия ТИМП-2 связана с лимфогенным метастазированием плоскоклеточных карцином головы и шеи и может рассматриваться в качестве потенциального прогностического маркера течения заболевания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-04-00616).

ЛИТЕРАТУРА

1. Auf dem Keller U., Doucet A., Overall C. M. Protease research in the era of system biology // *Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 388, N 11. — P. 1159—1162.
2. Proteolytic profiling of the extracellular matrix degradome / Baronas-Lowell D., Lauer-Fields J. L., Al-Ghoul M., Fields G. B. // *Methods Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 386. — P. 167—202.
3. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи / Клишо Е. В., Кондакова И. В., Чойнзюнов Е. Л., Васильева О. С. // *Бюллетень СО РАМН.* — 2005. — № 2. — С. 82—91.
4. Linch C. C., Matrisian L. M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication // *Differentiation.* — 2002. — Vol. 70. — P. 561—573.
5. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications / Nelson A. R., Fingleton B., Rothenberg M. L., Matrisian L. M. // *J. Clin. Oncology.* — 2000. — Vol. 1, N 5. — P. 1135—1145.
6. Activation of MMP-2 and MMP-3 in patients with oral squamous cell carcinoma / Patel B. P., Shah P. M., Rawal U. M., Desai A. A.,

Shah S. V., Rawal R. M., Patel P. S. // *J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 90, N 2. — P. 81—88.

7. Przybylo J. A., Radisky D. C. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition: tumor progression at Snail's pace // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 39. — P. 1082—1088.

8. Vascular endothelial growth factor (VEGF), Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and thrombospondin-1 (TSP-1) expression in urothelial carcinomas / Donmes G., Sullu Y., Baris S., Yildiz L., Aydin O., Karagoz F., Kandemir B. // *Pathol. Res. Pract.* — 2009. — Vol. 205. — P. 854—857.

9. Jiang Y., Goldberg I. D., Shi Y. E. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer // *Oncogene.* — 2002. — Vol. 21. — P. 2245—2252.

10. Tumorigenic potential of extracellular matrix metalloproteinase inducer / Zucker S., Hymowitz M., Rollo E. E., Mann R., Conner C. E., Cao J., Foda H. D., Tompkins D. C., Toole B. P. // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 158. — P. 1921—1928.

11. Extracellular matrix metalloproteinase inducer — expressing head and neck squamous cell carcinoma cells promote fibroblast-mediated tipe-1 collagen degradaton in vitro / Rosenthal E. L., Zhang W., Talbert M., Raisch K. P., Peters G. E. // *Mol. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 3. — P. 195—202.

12. Soluble ЕММРIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) stimulates the migration of Hep-2 human laryngeal carcinoma cells, accompanied by increased MMP-2 production in fibroblasts / Hanata K., Yamaguchi N., Yoshikawa K., Mezaki Y., Miura M., Suzuki S., Senoo H., Ishikawa K. // *Arch. Histol. Cytol.* — 2007. — Vol. 70. — P. 267—277.

13. Tumor-stroma interaction: positive feedback regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (ЕММРIN) expression and matrix metalloproteinase-dependent generation of soluble ЕММРIN / Tang Y., Kesavan P., Nakada M., Yan L. // *Mol. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 2. — P. 73—80.

14. Modulation of tumor cell growth in vivo by extracellular matrix metalloproteinase inducer / Newman J. R., Bohannon I. A., Zang W., Skipper J. B., Grizzle W. E., Rosenthal E. L. // *Arch. Otolaringol. Head Neck Surg.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1218—1224.

15. Metaanalysis of the significance of matrix metalloproteinases for lymph node disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma

noma / Wiegand S., Dunne A. A., Muller H. H., Mandic R., Barth P., Davis R. K., Werner J. A. // *Cancer*. — 2005. — Vol. 104. — P. 94—100.

16. Analysis of TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 expression as a prognostic factor of laryngeal cancer progression / Pietruzewska W., Kobos J.,

Gryczynski M., Bojanowska-Pozniak K. // *Otolaringol. Pol.* — 2008. — Vol. 62. — P. 380—387.

Поступила 18.02.2010

*Irina Victorovna Kondakova¹, Elena Vladimirovna Klisho²,
Olga Vladimirovna Savenkova³, Dmitry Alexandrovich Shishkin⁴,
Evgeny Lkhamatsyrenovich Choinzonov⁵*

TISSUE REGULATION OF MATRIX METALLOPROTEINASE EXPRESSION IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

¹ MD, PhD, Professor, Head, Tumor Biochemistry Laboratory, Oncology Research Institute, SD of RAMS
(5, per. Cooperativny, Tomsk, RF, 634050)

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

³ Junior Researcher, Pathologic Anatomy and Cytology Department, Oncology Research Institute, SD of RAMS
(5, per. Cooperativny, Tomsk, RF, 634050)

⁴ MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Oncology Research Institute, SD of RAMS
(5, per. Cooperativny, Tomsk, RF, 634050)

⁵ MD, PhD, Associate Member of RAMS, Professor, Director, Head, Head and Neck Tumor Department,
Oncology Research Institute, SD of RAMS (5, per. Cooperativny, Tomsk, RF, 634050)

Address for correspondence: Kondakova Irina Victorovna, Tumor Biochemistry Laboratory,
Oncology Research Institute, SD of RAMS, 5, per. Cooperativny, Tomsk, RF, 634050;
e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Matrix metalloproteinases play an important role in degradation of connective tissue structural proteins and regulate function of biologically active molecules. There is currently no definitive understanding of regulation of matrix metalloproteinase expression and function in tumor tissue. We have studied expression of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and molecules that regulate the expression in tumor tissue and surrounding stroma, and relationship between levels of matrix metalloproteinases, tissue metalloproteinase inhibitors, extracellular matrix metalloproteinase inducer and clinico-morphologic parameters characteristic of head and neck squamous-cell carcinomas. The study was made on 50 postoperative head and neck squamous-cell carcinoma specimens. Immunohistochemical approach was used to analyze expression of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9, tissue metalloproteinases-1 and -2 inhibitors and extracellular matrix metalloproteinase inducer. Expression of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 was higher in stroma than in tumor cells, while tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and extracellular matrix metalloproteinase inducer were expressed mainly in malignant cells. There was a direct relationship between expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer on tumor cells and stromal expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 which suggested a regulatory role of extracellular matrix metalloproteinase inducer locating on tumor cell surface in the expression by matrix metalloproteinase microenvironment. Expression of tissue metalloproteinase-2 inhibitor was decreased significantly in patients with regional lymph node disease. These results suggest that tissue metalloproteinase-2 inhibitor may be used as a potential prognostic marker.

Key words: matrix metalloproteinases, tissue metalloproteinase inhibitors, extracellular matrix metalloproteinase inducer, head and neck squamous-cell carcinomas.

Мария Игоревна Курдина¹, Наталья Николаевна Виноградова²,
Сергей Николаевич Заев³, Елена Юрьевна Лапина⁴

РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

¹ Профессор, г. м. н., заведующая, отделение дерматологии ФГУ ЦКБп УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

² Д. м. н., заведующая, канцер-регистр ФГУ ЦКБп УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

³ Инженер, канцер-регистр ФГУ ЦКБп УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

⁴ Студентка 6-го курса, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова
(119192, РФ, г. Москва, Ломоносовский просп., г. 31, к. 5)

Адрес для переписки: 117192, РФ, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 31, к. 5, факультет
фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Лапина Елена Юрьевна;
e-mail: Selena-stranger@yandex.ru

Представлены результаты 35-летнего наблюдения 3064 больных (средний возраст 66—69 лет) радикально излеченным раком кожи. У 27% из них, преимущественно мужчин (58—64%), выявлен повторный рак кожи; 68,4% опухолей диагностировано в течение 7 лет после излечения первого рака кожи. Возможность возникновения последующего рака кожи зависит от локализации первого рака кожи, если им был базальноклеточный рак, и не зависит, если первая опухоль — плоскоклеточный рак. Вероятность локализации повторного базальноклеточного рака на коже головы и шеи максимальна — 65—69%. После радикально излеченного рака кожи представляется целесообразным оставлять больных под наблюдением не менее 7 лет. Максимальное внимание следует уделять осмотру кожи головы и шеи у мужчин в возрасте 66—69 лет.

Ключевые слова: первично-множественный рак кожи, длительный мониторинг.

Заболееваемость злокачественными опухолями растет во всем мире, причем в структуре онкологических заболеваний большинства стран лидируют новообразования кожи, достигая 50% в США и Австралии [1—3]. Среди злокачественных неоплазий кожи первое место принадлежит раку кожи (РК), доля которого, по данным разных авторов, составляет 80—90% [4—6]. Например, в России в 2007 г. выявлены 327 880 больных РК. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 24,3 на 100 000 населения: у мужчин — 25,9, у женщин — 22,9 (мировой стандарт) [1].

В структуре РК 45—90% приходится на долю базальноклеточного рака (БКР), который редко метастазирует, но отличается склонностью к метастазному течению [5], а также может предшествовать другой онкологической патологии, в том числе соматической, у 6—51,6% больных [6—8]. Повторный РК мало изучен, что связано, возможно, с плохой организацией диспансерной системы обслуживания больных, в частности отсутствием пре-

емственности, несоблюдением сроков и объемов проведения медицинских осмотров и их низким качеством в большинстве учреждений практического здравоохранения. Кроме того, онконастороженность в отношении метастазного РК как врачей, так и пациентов довольно низкая; сроки наблюдения после радикально излеченного РК недостаточны, а учет этой нозологии чрезвычайно труден. Длительный мониторинг лиц, излеченных от РК, в России ранее не проводили. Изложенные обстоятельства послужили основанием для проведения нашего исследования. Целью данной работы является оценка результатов длительного наблюдения больных, радикально излеченных от РК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В учреждениях Медицинского центра УД Президента РФ с 1974 по 2008 г. адекватное радикальное лечение РК было проведено 3064 пациентам: 1593 мужчинам (52%) и 1471 женщине (48%). Из них 37% относились к возрастной группе 70—75 лет. Клинический диагноз РК подтвержден морфологически (цитологически и/или гистологически) у всех пациентов. БКР выявлен у 2817 (91,9%) больных, плоскоклеточный рак (ПКР) — у 247 (8,1%). БКР одинаково-

Таблица 1

Распределение первого РК в зависимости от пола и морфологии (n = 30)

Пол	БКР		ПКР		Всего РК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	1469	52,1	163	66,1	1632	50,8
Женщины	1348	47,9	84	33,9	1432	49,2

во часто диагностировали как у мужчин, так и у женщин, а ПКР — в 2 раза чаще выявляли у мужчин (табл. 1).

БКР у 2816 (99,9%) больных выявлен на I стадии и только у одного (0,03%) — на II. ПКР обнаружен на I стадии у 197 (80%) больных, на II — у 44 (17,8%), на III — у 6 (2,2%).

Преимущественная локализация первичного РК — голова и шея (67,1%), реже опухоль располагалась на туловище (24,4%), верхних и нижних конечностях (4,8 и 3,7% соответственно) (табл. 2).

Информацию о пациентах экспортировали из базы Канцер-регистра в формат файла для табличных расчетов Microsoft Excel. Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета Statistica 6. Для определения связи между признаками использовали критерий согласия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 3064 пациентов, радикально излеченных от первичного РК, у 819 (27%) в последующем выявлены другие новообразования кожи. Все последующие опухоли кожи не были рецидивами предыдущих.

Второй РК

Динамика выявления второго РК отражена на рис. 1. Группу больных вторым РК, обнаруженным после излеченного первого, составили 496 (60,6%) мужчин и 323 (39,4%) женщины (рис. 2), средний возраст — 69 лет.

Таблица 2

Распределение первого РК в зависимости от локализации и морфологии (n = 3064)

Локализация	БКР		ПКР		Всего РК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Голова + шея	1901	67,48	155	62,95	2056	67,10
Туловище	693	24,59	54	21,91	747	24,38
Верхние конечности	132	4,68	14	5,58	146	4,77
Нижние конечности	91	3,25	24	9,56	115	3,75
Всего	2817	100	247	100	3064	100

Опухоль преимущественно располагалась на коже головы и шеи — у 539 (65,8%) больных; реже — на туловище у 219 (26,7%); в единичных случаях — на нижних — у 32 (3,9%) и верхних — у 29 (3,5%) конечностях. У 726 (88,6%) пациентов морфологически верифицирован БКР (группа А), а у 93 (11,4%) — ПКР (группа В) (рис. 3). У 676 (93,1%) пациентов группы А последующей опухолью кожи снова стал БКР, а у 50 (6,9%) — ПКР. В группе В у 72 (77,4%) больных в последующем развился БКР, а у 21 (22,6%) — ПКР (рис. 4). Второй рак выявляли чаще всего на протяжении 7 лет после излеченного первого РК, с максимумом для БКР — в течение первого года, а ПКР — 6 мес наблюдения (см. рис. 1).

Таким образом, второй РК, как правило БКР, чаще выявляли у мужчин, преимущественно на голове, через 6—12 мес после излеченного первого РК. Средний возраст больных составил 69 лет.

Третий РК

Три метакронные опухоли кожи диагностированы у 220 (7,1%) пациентов, ранее полноценно леченных по поводу РК. В эту группу вошли 139 (63,2%) мужчин и 81 (36,8%) женщина, средний возраст которых составил 66 лет. Наиболее типичной локализацией третьего РК, как и в предыдущем случае, была голова и шея — у 169 (76,8%) больных. У 34 (15,5%) пациентов РК располагалась на туловище, у 9 (4,0%) — на верхних конечностях и у 8 (3,6%) — на нижних конечностях. Таким образом, при метакронном РК сохранялась типичная локализация опухоли. У 205 (93,2%) больных диагностирован БКР, у 15 (6,8%) — ПКР. Последовательность возникновения опухолей с учетом морфологии представлена в табл. 3. Таким образом, третий РК выявляли преимущественно у мужчин, чаще всего на коже головы и шеи, через 1—2 года после излеченного второго РК. Средний возраст больных

Таблица 3

Последовательность возникновения опухолей (до третьего РК) в зависимости от морфологии (n = 220)

Последовательность	Число больных	
	абс.	%
БКР—БКР—БКР	171	77,73
БКР—БКР—ПКР	8	3,64
БКР—ПКР—БКР	12	5,45
БКР—ПКР—ПКР	3	1,36
ПКР—БКР—БКР	19	8,64
ПКР—БКР—ПКР	2	0,91
ПКР—ПКР—БКР	3	1,36
ПКР—ПКР—ПКР	2	0,91

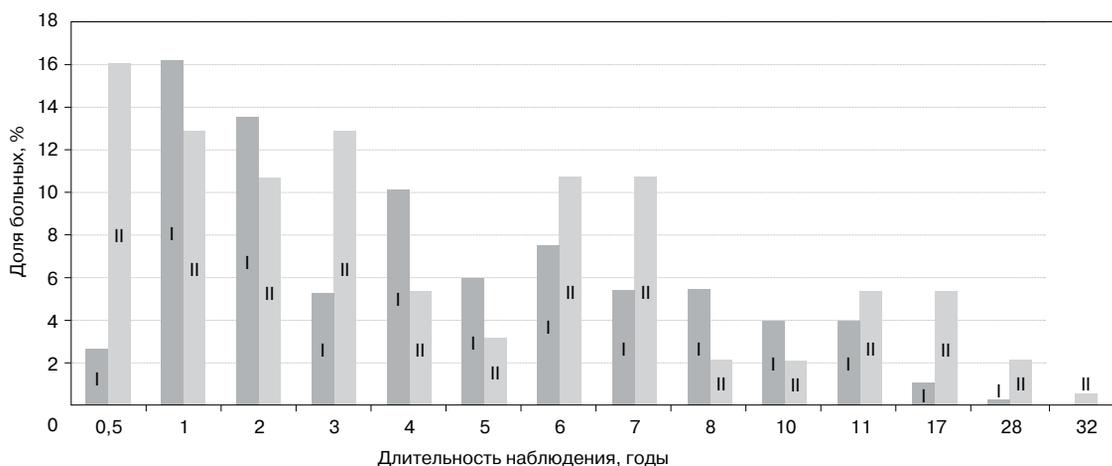


Рисунок 1. Динамика выявления второго ПК. I — БКР; II — ПКР.

составил 66 лет. Морфологически у большинства больных третьим ПК был БКР.

Четвертый ПК

Четыре метакхронные опухоли кожи выявлены у 65 (2,1%) пациентов. Эту группу составили 42 (64,6%) мужчины и 23 (35,4%) женщины в возрасте от 57 до 81 года. Типичной локализацией четвертого ПК по-прежнему была голова и шея — у 40 (61,5%) больных. На коже туловища опухоль располагалась у 17 (26,2%) пациентов, на верхних конечностях — у 7 (10,8%) и на нижней конечности — лишь у одного (2,5%). БКР страдали 59 (90,8%), а ПКР — 6 (9,2%) больных (табл. 4). Итак, четвертый ПК, как правило БКР, диагностировали чаще у мужчин, на коже головы, в среднем через 4,5 года после излечения третьего ПК. Средний возраст больных составил 69 лет.

Пятый ПК

Пять неоплазий кожи и более диагностировали только в группе А, в группе В за исследуемый период выяв-

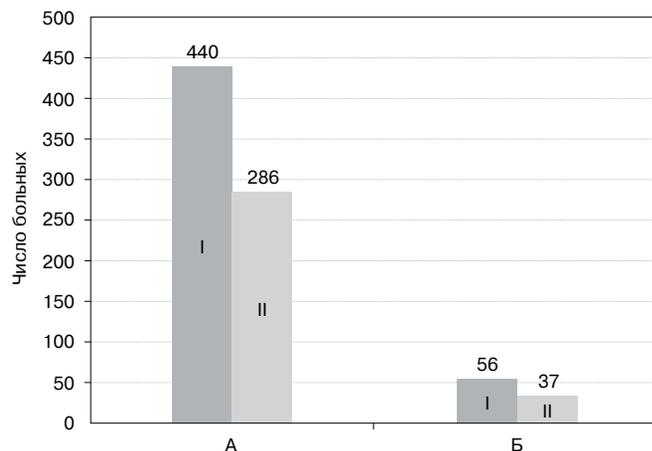


Рисунок 2. Распределение больных с выявленной второй опухолью кожи по полу и морфологии первой опухоли (n = 819). I — мужчины; II — женщины. А. БКР. Б. ПКР.

лено не больше 4 опухолей. Пять новообразований диагностировали у 26 (0,8%) пациентов: 15 (58,3%) мужчин и 11 (41,7%) женщин, средний возраст больных 60,5 года. Преимущественная локализация осталась той же — голова и шея — у 14 (54,2%) пациентов, несколько реже — на туловище — у 12 (45,8%) больных. Локализации на конечностях ни разу не зарегистрировано. БКР диагностировали у 23 (87,5%), а ПКР — у 3 (12,5%) пациентов.

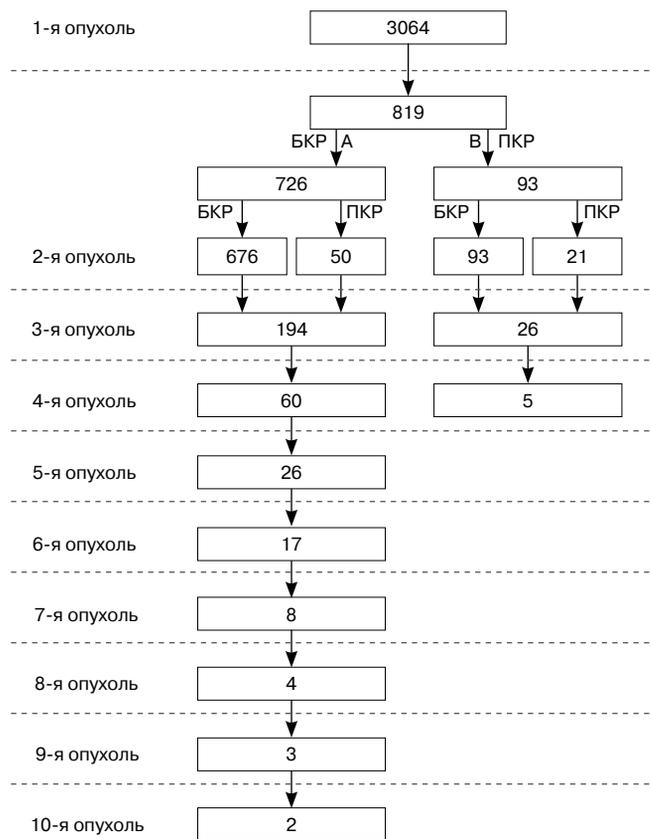


Рисунок 3. Распределение больных по количеству выявленных опухолей и их морфологии.

Шестой РК

Шесть метакронных опухолей кожи выявлено у 17 (0,5%) больных: 10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин, средний возраст 63,1 года. Только в этой группе основной локализацией РК было туловище — у 11 (64,2%) пациентов. На коже головы и шеи опухоль располагалась у 6 (35,8%) человек. У 15 (88,2%) больных верифицирован БКР, а у 2 (11,8%) — ПКР.

Седьмой РК

Семь новообразований обнаружили у 8 больных: 7 (87,5%) мужчин и одной (12,5%) женщины. На коже головы опухоль располагалась у 5 (62,5%), на коже нижних конечностей — у 3 (37,5%) пациентов. У всех больных седьмой опухолью был БКР.

Последующий РК

Восемь опухолей диагностированы у 4 (0,13%) пациентов, 9 — у 3 (0,1%), 10 — у 2 (0,06%). Одному мужчине диагноз БКР был поставлен 13 раз последовательно в разные годы, 8 опухолей и более выявляли только у мужчин, преимущественно на коже головы (60%), через 6—12 мес после излеченного предыдущего РК. Средний возраст больных составил 66 лет.

Статистически достоверно доказано, что возможность возникновения последующего РК зависит от локализации первого, если первой опухолью был БКР (табл. 5) ($\chi^2 = 14,3$, что больше критического значения 13,2 при $\alpha = 1\%$), и не зависит, если первая опухоль — ПКР (табл. 6) ($\chi^2 = 8,5$, что меньше критического значения 13,2 при $\alpha = 1\%$). Доверительный интервал для вероятности возникновения последующего РК после излеченного первичного БКР на коже головы и шеи составляет от 65 до 69%, туловища — от 23 до 27%, верхних и нижних конечностей — от 3,6 до 5,2 и от 3 до 3,6% соответственно (с надежностью 99%).

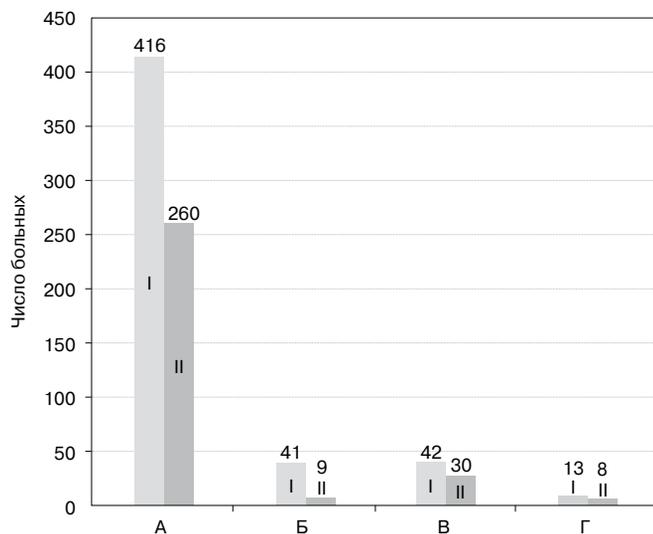


Рисунок 4. Распределение больных второй опухолью кожи по полу в зависимости от морфологии (n = 819). I — мужчины; II — женщины.

А. БКР—БКР. Б. БКР—ПКР. В. ПКР—БКР. Г. ПКР—ПКР.

Таблица 4

Последовательность возникновения опухолей (до четвертого РК) в зависимости от морфологии (n = 65)

Последовательность	Число больных	
	абс.	%
БКР—БКР—БКР—БКР	49	75,38
БКР—БКР—БКР—ПКР	5	7,69
БКР—БКР—ПКР—БКР	1	1,54
БКР—БКР—ПКР—ПКР	—	—
БКР—ПКР—БКР—БКР	2	3,08
БКР—ПКР—БКР—ПКР	1	1,54
БКР—ПКР—ПКР—БКР	2	3,08
БКР—ПКР—ПКР—ПКР	—	—
ПКР—БКР—БКР—БКР	2	3,08
ПКР—БКР—БКР—ПКР	—	—
ПКР—БКР—ПКР—БКР	—	—
ПКР—БКР—ПКР—ПКР	—	—
ПКР—ПКР—БКР—БКР	3	4,62
ПКР—ПКР—БКР—ПКР	—	—
ПКР—ПКР—ПКР—БКР	—	—
ПКР—ПКР—ПКР—ПКР	—	—

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее крупный длительный мониторинг лиц, излеченных от РК, принадлежит канадским ученым Z. Nugent и соавт. (2005) [9]. В исследование были включены 43 275 человек, у которых в анамнезе был РК, с 1956 по 2000 г. проживавших в провинции Манитоба. Развитие повторных новообразований кожи зарегистрировано авторами у 33% больных. Эти данные близки к результатам нашей работы — после адекватного радикального лечения повторный РК выявлен у 27% пациентов.

При менее крупных и более коротких исследованиях количество повторного РК выше в 1,5—2 раза. Так, M. R. Karagas и соавт. (1998) [13] наблюдали 1805 пациентов в течение 7 лет после излечения РК; D. Czarniecki и соавт. (1994) [14] — 481 пациента в течение 3 лет; A. Marghoob и соавт. (1993) [15] — 260 пациентов. Повторный РК возникал у 40% [13], 60% [14] и 45% [15] больных соответственно.

Таблица 5

Зависимость между локализацией БКР и его развитием

Локализация БКР	Общее число больных БКР	Число больных БКР с повторным РК (фактическое)	Число больных БКР (фактическое)	Число больных БКР с повторным РК (ожидаемое)	Число больных БКР (ожидаемое)
Голова	1832	450	1382	472	1360
Шея	69	22	47	18	51
Туловище	693	210	483	178	514
Верхние конечности	132	27	105	34	98
Нижние конечности	91	17	74	24	68
Итого	2817	726	2091	726	2091
χ^2	14,335	–	–	–	–
P	0,01	–	–	–	–

По мнению Z. Nugent и соавт. (2005) [9], РК чаще страдали мужчины в среднем возрасте 74,3 года, что соответствует нашим данным (РК чаще выявляли у мужчин 70—75 лет). Результаты, полученные М. R. Karagas и соавт. (1998), свидетельствуют, что больные были почти на 10 лет моложе (в среднем 63,1 года) [13].

В работе Z. Nugent и соавт. (2005) [9] повторные новообразования кожи зарегистрированы у 16% больных, излеченных от первичного БКР, и у 17% — от ПКР. По нашим данным, это происходит в 1,5—2 раза чаще — у 25,8% больных, излеченных от БКР и у 37,7% — от ПКР.

М. R. Karagas и соавт. (1998) [13] установили: после излеченного первого РК БКР развивается у 33% больных, а ПКР — у 7%. По нашим данным, эти показатели несколько ниже: БКР — у 23,7%, ПКР — у 3% пациентов. Пик выявления повторных опухолей кожи, по мнению М. R. Karagas и соавт. (1998) [13] и D. Czarneski и соавт. (1994) [14], приходится на 3-й год после излечения от первого РК, а по данным Z. Nugent и соавт. (2005) [9] и A. Marghoob и соавт. (1993) [15] — на 4-й и 5-й год соответственно. Наши результаты свидетельствуют, что второе новообразование кожи выявляют чаще всего на

Таблица 6

Зависимость между локализацией ПКР и его развитием

Локализация ПКР	Общее число больных ПКР	Число больных ПКР с повторным РК (фактическое)	Число больных ПКР (фактическое)	Число больных ПКР с повторным РК (ожидаемое)	Число больных ПКР (ожидаемое)
Голова	148	60	88	56	92
Шея	7	5	2	3	4
Туловище	54	21	33	20	34
Верхние конечности	14	2	12	5	9
Нижние конечности	24	5	19	9	15
Итого	247	93	154	93	154
χ^2	8,5168	–	–	–	–
P	0,01	–	–	–	–

1-м и 7-м годах мониторинга после излечения от РК (см. рис. 1). Однако у 4% пациентов второй РК обнаружен на 10-м, у 4% — на 11-м году наблюдения. У 1,5% больных опухоли выявлены через 16, 17 и 21 год после излеченного первого РК. Таким образом, общепринятый 5-летний период наблюдения за пациентами, излеченными от РК, по-видимому, недостаточен.

ВЫВОДЫ

У 819 (27%) больных, излеченных от РК, выявлен повторный РК. Из них у 97% пациентов выявлено не более четырех опухолей. Повторным РК преимущественно страдают мужчины (58—64%). Средний возраст больных составляет 60—69 лет.

Возможность возникновения последующего РК зависит от локализации первого РК, если им был БКР, и не зависит, если первая опухоль — ПКР. Вероятность локализации повторного БКР на коже головы и шеи максимальная — 65—69%.

После радикально излеченного РК представляется целесообразным оставлять больных под наблюдением не менее 7 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — 158 с.
2. Мерабишвили В. М., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в мире и на некоторых территориях России (достоверность учета) // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации». — Казань, 2007. — С. 101—105.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2007. — 56 p.
4. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М. И. Давыдова. — М.: РАС, 2005. — 350 с.

5. Клиническая дерматология: руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. II. — 928 с.
6. Курдина М. И. Активное выявление злокачественных новообразований кожи: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 222 с.
7. Малишевская Н. П. Клинико-эпидемиологические особенности злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале (влияние экологических факторов, предопухольный фон, организация раннего выявления и профилактики): Дис... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 1999. — 308 с.
8. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992—2003 / Brewster D. H., Bhatti L. A., Inglis J. H., Nairn E. R., Doherty V. R. // Br. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 156, N 6. — P. 1295—1300.
9. Risk of second primary cancer and Death Following a Diagnosis of Nonmelanoma Skin Cancer / Nugent Z., Demers A. A., Wiseman M. C., Mihalcioiu C., Kliwer E. V. // Cancer Epidem. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, N 11. — P. 2584—2590.
10. Чиссов В. И. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 336 с.
11. Chen J., Ruczinski I., Jorgensen T. J. et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy // J. Natl. Cancer. Inst. — 2008. — Vol. 100, N 17. — P. 1215—1222.
12. Коленько Н. Г. Современные подходы к диспансерному наблюдению больных раком кожи: Дис... канд. мед. наук. — М., 2009. — 163 с.
13. Occurrence of other cancers among patients with prior basal cell and squamous cell skin cancer / Karagas M. R., Greenberg E. R., Mott L. A., Baron J. A., Ernster V. L. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 1998. — Vol. 7, N 2. — P. 157—161.
14. The development of nonmelanocytic skin cancers in people with a history of skin cancer / Czarnecki D., Mar A., Staples M., Giles G., Meehan C. // Dermatology. — 1994. — Vol. 189, N 4. — P. 364—367.
15. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma / Marghoob A., Kopf A. W., Bart R. S., Sanfilippo L., Silverman M. K., Lee P., Levy E., Vossaert K. A., Yadav S., Abadir M. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1993. — Vol. 28, N 1. — P. 22—28.

Поступила 01.06.2010

*Maria Igorevna Kurdina¹, Natalia Nikolayevna Vinogradova³,
Sergey Nikolayevich Zayev³, Elena Yurievna Lapina⁴*

THE ROLE OF LONG-TERM FOLLOW-UP IN PRIMARY MULTIPLE SKIN CANCER DETECTION

¹ MD, PhD, Professor, Head, Dermatology Department, CCH, RF President's AD
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, RF, 121359)

² MD, PhD, Head, Cancer Register, CCH, RF President's AD
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, RF, 121359)

³ Engineer, Cancer Register, CCH, RF President's AD
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, RF, 121359)

⁴ 6th-Year Student, Fundamental Medicine Department, M. V. Lomonosov MSU
(31/5, Lomonosovsky pr., Moscow, RF, 119192)

Address for correspondence: Lapina Elena Yurievna, Fundamental Medicine Department, M. V. Lomonosov MSU, 31/5, Lomonosovsky pr., Moscow, RF, 119192; e-mail: Selena-stranger@yandex.ru

The paper overviews results of a 35-year follow-up of 3064 patients (mean age 66 to 69 years) undergoing curative treatment for skin cancer. Of these patients 27% (mainly males: (58—64%) developed second skin cancer; 68.4% of tumors were detected within 7 years following first skin cancer cure. The risk of second skin cancer depends on first cancer location in case of basal-cell carcinoma and does not depend on the location in case of squamous-cell carcinoma. The risk of second basal-cell carcinoma development on head and neck skin is maximal and reaches 65 to 69%. Patients undergoing curative treatment for skin cancer should continue under follow-up at least for 7 years. Examination should focus on head and neck skin in males of 66 to 69 years of age.

Key words: primary multiple skin cancer, long-term follow-up.

Ольга Александровна Малихова¹, Ирина Владимировна Поддубная²,
Борис Константинович Поддубный³

КОМПЛЕКСНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение эндоскопии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующая, кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО
(115448, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., главный научный сотрудник, отделение эндоскопии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение эндоскопии, Малихова Ольга Александровна;
e-mail: malikhova@inbox.ru

Проведена комплексная эндоскопическая оценка эффективности лекарственной терапии неходжкинской лимфомы желудка, сформулированы ее эндоскопические и эндосонографические критерии, впервые сформулированы алгоритмы диагностического и динамического контроля. Разработанные алгоритмы диагностического и динамического эндоскопического обследования будут способствовать повышению своевременного выявления опухолевой патологии желудка и правильной интерпретации визуальных изменений в процессе лекарственного лечения. В исследование по оценке лекарственной терапии включены 46 пациентов, которым диагноз лимфомы желудка был поставлен при первичном обращении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в период с 2007 по 2009 г. Динамическое комплексное эндоскопическое исследование на этапе диагностики, в процессе лекарственной терапии и для динамического контроля включало стандартное эндоскопическое исследование видеогастроскопами, оснащенными функциями увеличения и осмотра в узком спектре света, а также эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы (НХЛ) желудка, эндоскопия, эндосонография, онкогематология.

В предыдущее десятилетие достигнуты значительные успехи в уточнении многих характеристик неходжкинских лимфом (НХЛ). Это в большей степени коснулось аспектов морфоиммунологической диагностики опухолей, что привело к позитивному влиянию на выбор лечебной тактики [1; 2]. Одним из основных методов лечения НХЛ желудка является лекарственная терапия, предусматривающая использование различных схем, а методом выбора при оценке эффективности лекарственной терапии — эндоскопическое исследование. Согласно результатам сравнительного анализа методов контроля (рентгенография желудка, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), информативность эндоскопического исследования с использованием всех уточняющих методик выгодно отличается не только в выявлении данного поражения, но и в определении динамики опухолевого про-

цесса [3—9]. Это, в свою очередь, обуславливает необходимость знания закономерности регрессии лимфоидной опухоли желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование по оценке эффективности лекарственной терапии включены 46 пациентов, которым диагноз лимфомы желудка был поставлен при первичном обращении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в период с 2007 по 2009 г. Динамическое комплексное эндоскопическое исследование на этапе диагностики, в процессе лекарственной терапии и с целью динамического контроля включало стандартное эндоскопическое исследование видеогастроскопами, оснащенными функциями увеличения и осмотра в узком спектре света, а также эндоскопическое ультразвуковое исследование, позволяющее на основании таких объективных данных, как толщина стенки желудка, глубина инвазии опухоли и площадь опухоли, проводить объективную оценку эффективности лекарственной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определена последовательность эндоскопических признаков регрессии НХЛ желудка в процессе лечения.

1. Уменьшение массы опухолевого компонента, включая специфическую инфильтрацию.
2. Заживление язвенных дефектов.
3. Восстановление калибра и общего рисунка складок слизистой оболочки.
4. Исчезновение деформации стенок желудка, восстановление его просвета.
5. Восстановление эластичности стенок желудка и их перистальтики.
6. Исчезновение гиперемии, отечности, рыхлости, шероховатости слизистой оболочки.
7. Исчезновение повышенной ранимости и кровоточивости слизистой оболочки желудка.

Выявленная закономерность последовательности регрессии опухолевых проявлений не зависела от характера поражения (первичный или вторичный) и от морфоиммунологического варианта НХЛ.

Учитывая морфофункциональные особенности различных отделов желудка, мы поставили перед собой задачу найти различия в последовательности изменений опухоли в процессе лекарственной терапии в зависимости от локализации специфического язвенного дефекта. В данный анализ вошли пациенты с язвенной и инфильтративно-язвенной формой поражения желудка (108 больных).

При расположении опухоли в своде желудка у 28 (25,9%) больных выявлена полная реституция язвенных дефектов; при локализации опухолевой язвы в теле желудка в 56 (51,9%) случаях рубцы визуализировались в виде белесоватых площадок с выраженной конвергенцией складок неизменной слизистой оболочки к ее центру; в выходном отделе желудка, включая угол желудка, у 24 (22,2%) больных при рубцевании специфического язвенного дефекта выявлена выраженная деформация просвета вплоть до сужения выходного отдела желудка.

На основании этих данных мы констатировали наличие 3 различных типов рубцевания специфических язвенных дефектов НХЛ желудка в зависимости от их локализации.

1. Свод желудка — полная реституция язвенных дефектов.
2. Тело желудка — рубцовые площадки с конвергенцией складок слизистой оболочки.
3. «Грубые» рубцы с последующей деформацией и сужением выходного отдела желудка.

Мы также определили общие эндосонографические признаки регрессии опухолевого поражения желудка:

- 1) изменение площади опухолевого поражения желудка;
- 2) уменьшение толщины стенки желудка;
- 3) восстановление дифференцировки слоев стенки желудка;
- 4) уменьшение или исчезновение метастатически измененных парагастральных лимфатических узлов.

Оценку результатов лекарственной терапии проводили в соответствии с макроскопическими проявлениями противоопухолевого эффекта непосредственно в желуд-

ке (И. В. Поддубная). При этом использованы следующие обозначения.

1. Полная ремиссия (ПР) — отсутствие клинической симптоматики, исчезновение всех эндоскопических и эндосонографических признаков опухолевого процесса в желудке, определяемое всеми теми же методами, которые использовались до начала лечения, при отрицательных результатах морфологического и иммуногистохимического исследования гастробиоптатов.
2. Частичная ремиссия (ЧР) — уменьшение всех измеряемых опухолевых проявлений на 50% и более.
3. Стабилизация — отсутствие выраженных изменений (уменьшение опухолевых проявлений менее чем на 50%, увеличение — менее чем на 25%).
4. Прогрессирование — отсутствие эффекта от терапии. Увеличение размеров опухоли на 25% и более, появление новых опухолевых очагов в желудке.

Оценка лекарственной терапии проведена у 46 больных, которым выполнено комплексное эндоскопическое исследование. Одному пациенту в процессе лекарственной терапии вследствие возникших urgentных осложнений была выполнена гастрэктомия, поэтому оценка эффекта в конечном счете произведена у 45 больных. У 33 из 45 (73,3%) пациентов отмечена ПР, у 6 (13,3%) больных констатирована ЧР, у 3 (6,7%) — стабилизация, у 3 (6,7%) — прогрессирование. ПР обязательно подтверждалась морфоиммунологическим исследованием гастробиоптатов, полученных при множественных гастробиопсиях различных отделов желудка. Таким образом, нами сформулирован алгоритм комплексной эндоскопической диагностики НХЛ желудка (рис. 1).

Выявлены наиболее благоприятные сроки проведения динамического обследования в процессе лекарственной терапии и при динамическом контроле.

В процессе химиотерапии при осмотрах после каждого курса мы не выявили значимых изменений как в визуальной, так и в эндосонографической картине. Это дало основание рекомендовать осуществление оценки эффекта лечения больных НХЛ желудка после каждых 2 курсов полихимиотерапии.

В целях динамического наблюдения при достижении полной ремиссии мы рекомендуем реализовывать следующий алгоритм эндоскопических осмотров желудка: в течение первого года — каждые 3 мес, в течение 2-го и 3-го годов наблюдения — каждые 6 мес; в последующем — 1 раз в год.

Алгоритм контрольных и динамических комплексных эндоскопических осмотров больных НХЛ желудка в процессе лекарственной терапии и при достижении полной ремиссии представлен на рис. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование таких методов уточняющей эндоскопической диагностики, как эндоскопия с увеличением и эндосонография, позволяет не только своевременно устанавливать диагноз лимфопрлиферативного заболевания желудка, решить вопрос дифференциальной диагностики, но и проводить оценку эффективности лекарственной терапии и осуществлять динамический контроль.

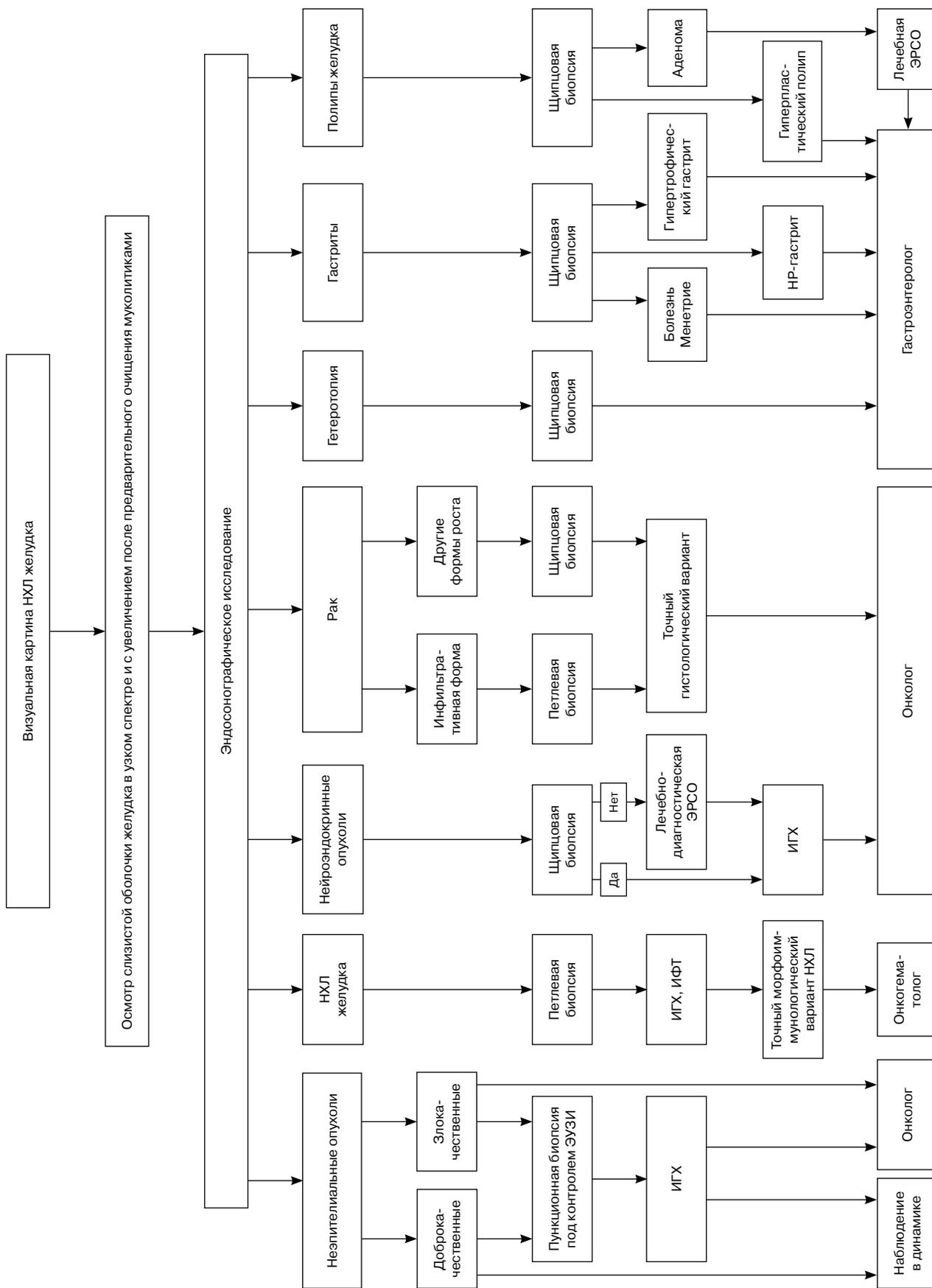


Рисунок 1. Алгоритм комплексной эндоскопической диагностики НХЛ желудка. ИГХ — иммуногистохимическое исследование; ИФТ — иммунофенотипирование; ЭРСО — эндоскопическая резекция слизистой оболочки; ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование; НР-гастрит — гастрит, вызванный *Helicobacter ruoji*.

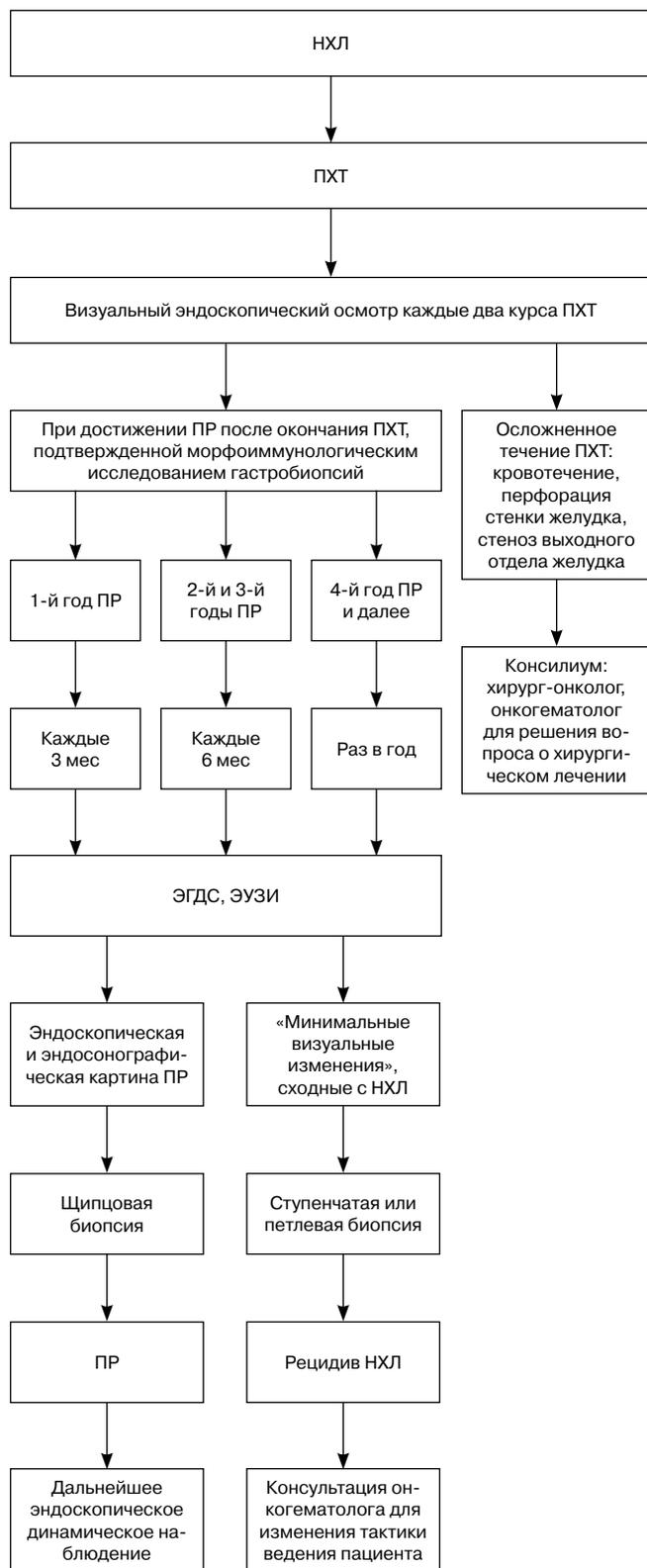


Рисунок 2. Алгоритм контрольных и динамических комплексных эндоскопических осмотров больных НХЛ желудка в процессе лекарственной терапии и при достижении ПР. ПХТ — полихимиотерапия; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой — М.: Медицина, 2006. — С. 734—770.
2. Al-Sayes F. M. Gastrointestinal Non-Hodgkin's lymphoma: a clinico-pathological study // Saudi J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, N 3. — P. 118—122.
3. Al-Shehabi Z. A., Zezafon H. B., Saleh R. S. Clinicopathological study of primary gastric lymphoma // Saudi Med. J. — 2007. — Vol. 28, N 10. — P. 1506—1510.
4. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: treatment outcome / Al-Shemmari S. H., Sajjani K. P., Ameen R. M., Raghheb A. M. // Clin. Lymphoma. — 2003. — Vol. 4, N 2. — P. 99—103.
5. Role of endoscopic ultrasound in gastrointestinal lymphomas / Al-Taie O. H., Dietrich C. F., Dietrich C. G., Fischbach W. // Z. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 46, N 6. — P. 618—624.
6. Diagnostic role of 18F-FDG PET in gastric MALT lymphoma / Ambrosini V., Rubello D., Castellucci P., Nanni C., Farsad M., Zinzani P., Alavi A., Tehranipour N., Al-Nahhas A., Fanti S. // Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. — 2006. — Vol. 9, N 1. — P. 37—40.
7. Primary gastric lymphoma / Barreda B. F., Gómez P. R., Quispe L. D., Sánchez L. J., Combe G. J., Casanova M. L., Celis Z. J. // Rev. Gastroenterol. Peru. — 2004. — Vol. 24, N 3. — P. 238—262.
8. Endosonography in gastric lymphoma and large gastric folds / Caletti G., Fusaroli P., Togliani T., Bocus P., Roda E. // Eur. J. Ultrasound. — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 31—40.
9. Caletti G., Fusaroli P., Togliani T. EUS in MALT lymphoma // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56. — P. 21—26.

Поступила 09.06.2010

*Olga Alexandrovna Malikhova¹, Irina Vladimirovna Poddubnaya²,
Boris Konstantinovich Poddubny³*

COMPLEX ENDOSCOPIC ASSESSMENT OF DRUG THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH GASTRIC NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Endoscopy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

² MD, PhD, Associate Member of RAMS, Professor, Head, Chair of Oncology, RMAPE
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

³ MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Endoscopy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Malikhova Olga Alexandrovna, Endoscopy Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448;
e-mail: malikhova@inbox.ru

We carried out a complex endoscopic assessment of drug therapy efficacy in patients with gastric non-Hodgkin's lymphoma, developed appropriate endoscopic and endosonographic criteria, and were the first to develop algorithms for diagnostic and treatment monitoring. The developed algorithms for diagnostic and treatment endoscopic monitoring will facilitate timely detection of gastric tumors and correct interpretation of visual changes on therapy. The drug therapy efficacy study was made in 46 patients with the diagnosis of gastric lymphoma at first presentation at the N. N. Blokhin RCRC RAMS during 2007 through 2009. Complex endoscopic evaluation of changes during the diagnosis, therapy and follow-up periods involved standard magnifying endoscopy with narrow band imaging and endosonography.

Key words: gastric non-Hodgkin's lymphoma (NHL), endoscopy, endosonography, oncohematology.

Анастасия Ильинична Сендерович¹, Анна Михайловна Строганова²,
Михаил Алексеевич Пятницкий³, Яна Владимировна Вишневская⁴,
Аполлон Иродионович Карселадзе⁵

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ FISH-РЕАКЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

¹ Младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной патологии, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Научный сотрудник, лаборатория молекулярной патологии, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. б. н., младший научный сотрудник, НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН (119121, РФ, г. Москва, Погодинская ул., г. 10)

⁴ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

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

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория молекулярной патологии, отделение патологической анатомии опухолей человека, Сендерович Анастасия Ильинична; e-mail: a.senderovich@mail.ru

Цель данной работы заключалась во внедрении в практику метода, позволяющего диагностировать меланому на молекулярно-генетическом уровне, а также производить дифференциальную диагностику между невусом и меланомой, оценивать прогноз заболевания. Для выполнения поставленных задач изучены 20 невусов, 40 меланом, из них 20, для которых существуют результаты отдаленных наблюдений, и 80 случаев, не ясных в диагностическом плане. Основным методом исследования является реакция флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). В работе использована флуоресцентная проба *Vysis LSI RREB1/LSI MYB/LSI CCND1/CEP6*, позволяющая оценить количество копий генов *RREB1(6p25)*, *MYB(6q23)*, *CCND1(11q13)* и центромеры хромосомы 6. Выявлено, что при меланоцитарных поражениях преобладают сочетанные нарушения генов, при этом в наибольшей степени выявляются нарушения в области гена *RREB1*. Кроме того, обнаружена связь между копийностью генов *MYB* и *CCND1* и выживаемостью пациента. Для некоторых типов меланоцитарных новообразований выявлены гены, копийность которых наиболее статистически значима, а также установлена связь с возрастом больного. Таким образом, FISH-реакция в сочетании с гистологическим исследованием позволит в значительной степени улучшить диагностику меланоцитарных новообразований кожи, а также скорректировать лечение и оценить дальнейшее течение заболевания.

Ключевые слова: меланомы, меланоцитарные поражения кожи, хромосомные aberrации, флуоресцентная *in situ* гибридизация.

Во всем мире число случаев меланомы увеличивается ежегодно более чем на 4%. Это самый быстрый темп прироста, который был отмечен среди основных форм злокачественных новообразований. Гистологическое исследование на настоящий момент является «золотым стандартом» для диагностической классификации мела-

ноцитарных новообразований, однако диагноз многих биопсий кожи остается неясным. Например, в исследовании К. С. Veenhuizen и соавт. было показано, что из 1069 образцов 8% не могут быть точно диагностированы патологоанатомом. Среди 158 поставленных злокачественных диагнозов 22 (14%) были оспорены экспертами и 16,6% доброкачественных диагнозов были расценены как меланомы. Ошибочный диагноз меланоцитарных новообразований достаточно распространен и приводит к неправильному выбору терапии больного [1].

© Сендерович А. И., Строганова А. М., Пятницкий М. А., Вишневская Я. В., Карселадзе А. И., 2010
УДК 616.5-006.81-079.4:616-073.524

Кроме проблемы разделения меланоцитарных поражений на доброкачественные и злокачественные в литературе обсуждается гипотеза, является ли меланома гомогенной болезнью или состоит из различных биологических и гистологических подтипов [2; 3]. Так, для меланомы глаза характерны стереотипная модель метастазирования в печень и частые аберрации хромосомы 3, что отличает ее от меланомы кожи. Среди меланом, поражающих кожу в зависимости от анатомической области поражения и степени воздействия солнца, отмечены вариации гистологических и клинических характеристик. Поэтому было предложено деление меланомы на несколько гистогенетических типов [3]. Однако до настоящего времени является спорным, отражают ли клинико-патологические варианты меланомы кожи истинные биологические различия, или это разнообразие зависит от строения кожи в различных анатомических областях [4].

С помощью метода сравнительной геномной гибридизации в группе меланом, включающей все злокачественные формы данного заболевания, были установлены наиболее часто встречающиеся генетические поломки. Так, исследователями отмечены потери 6q, 8p, 9p, 10q, а также увеличение копияности 1q, 6p, хромосомы 7, 8q, 17q и 20q [2]. Кроме того, обнаружено, что подтипы меланомы достоверно отличаются друг от друга по набору аберраций. Например, при акральной меланоме чаще встречаются нарушения в областях 5p, 11q и 12q, а при злокачественном лентиго — потери 17p и 13q участков [5].

Наиболее достоверные различия установлены между меланомой и невусом. При меланоме хромосомные аберрации присутствовали в 96,2% случаев. В группе невусов нарушения были отмечены лишь в 13% случаев в подгруппе невуса Шпица. При этом было обнаружено изолированное увеличение копияности генов на участке 11p [6]. Примечательно, что подобного рода аберрация в меланоме не присутствует.

Оценить степень генетических поломок в конкретном меланоцитарном новообразовании можно с помощью реакции флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). В качестве флуоресцентной пробы используется смесь зондов *LSI RREB1/LSI MYB/LSI CCND1/CEP6* (Vysis, Downers Grove, США), в которой флуорофором мечены гены, роль которых доказана в развитии меланоцитарной неоплазии, а также гены, ответственные за злокачественную трансформацию клеток: *RREB1 (6p25)*, *MYB (6q23)*, *CCND1 (11q13)* [7].

Ген *RREB1* (Ras Responsive Element Binding Protein 1) расположен в локусе 6p25, на коротком плече хромосомы 6. Белок RREB1 является транскрипционным фактором, который вовлечен в RAS/RAF-опосредованную клеточную дифференцировку. Участвует в регуляции транскрипции p53 в ответ на повреждение ДНК. Показано, что «молчание» гена *RREB1* снижает экспрессию p53 на уровне как мРНК, так и белка [8].

Протоонкоген *Myb* расположен в локусе 6q22—23, на длинном плече хромосомы 6, кодирует ядерный белок, вовлеченный в регуляцию транскрипции, и играет важную роль в пролиферации гемопоэтических клеток.

Ген *CCND1* расположен в локусе 11q13 и кодирует циклин D1, который в комплексе с циклинзависимыми

киназами 4, 6 (Cdk 4, 6) регулирует переход из фазы G1 клеточного цикла в фазу S. Нарушение регуляции данного перехода является одним из основных, если не существенным, факторов в патогенезе меланомы кожи, что позволяет рассматривать *CCND1* в качестве маркера [9].

Помимо этого для оценки количества хромосом в одном ядре была окрашена альфа-сателлитная ДНК, локализованная на центромере хромосомы 6, CEP6 (6p11.1—q11.1).

Данная проба обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет не только диагностировать меланому на молекулярно-генетическом уровне, но и производить дифференциальную диагностику между невусом и меланомой, судить о прогнозе заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленных нами задач изучены 20 невусов, 20 меланом. В группе меланом выделяли 11 узловых меланом, 5 поверхностно распространяющихся, 2 акральные, 2 комбинированные (узловая и поверхностная). Кроме того, рассмотрены 80 случаев, не ясных в диагностическом плане, среди них 32 сложных невуса, 28 диспластических невусов, 5 невусов Шпица, 7 невусов Рида, 5 простых голубых невусов, 3 клеточных голубых невуса. Материал был получен от больных, лечившихся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина за период 2000—2008 гг. Кроме того, изучены 20 меланом, для которых существуют результаты отдаленных наблюдений. Данный материал также был получен от больных, лечившихся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина в 1995 г. Весь операционный материал был фиксирован в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч, дальнейшую его обработку проводили по традиционной гистологической методике. После этого были приготовлены парафиновые срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, на железо. В отдельных случаях (10 препаратов) проводили иммуногистохимическую окраску.

Для выявления генетических нарушений указанных генов материал был исследован с помощью FISH-реакции. Парафиновые срезы обрабатывали согласно инструкции фирмы Vysis. Препараты окрашивали флуоресцентной пробой *LSI RREB1/LSI MYB/LSI CCND1/CEP6*. Оценку результатов реакции проводили на интерфазных ядрах опухолевых клеток с использованием флуоресцентного микроскопа «Axioscop 2 Plus» («Zeiss»). Проводили подсчет количества красного, желтого, зеленого и голубого сигналов, соответствующих генам *RREB1*, *MYB*, *CCND1* и центромере хромосомы 6 (CEP6) в 30 ядрах каждого образца. Следуя инструкциям производителя пробы, произвели расчет четырех параметров.

Образцы, в которых все четыре параметра оказались ниже указанных пограничных значений, расценивали как нормальные/доброкачественные, или FISH-отрицательные (FISH—).

Для статистической обработки данных использовали следующие методы: корреляция по Спирмену и по Кэндаллу, непараметрический тест Манна—Уитни, сравнительный анализ выживаемости по Каплану—Майеру, регрессия Кокса, построение деревьев принятия решений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе невусов при анализе полученных данных значимые изменения, характерные для меланомы, не выявлены, т. е. установленные количественные изменения в геноме ниже пороговых величин.

Как известно, выделяют 2 фазы развития меланомы: первая фаза, или стадия радиального роста, которая включает меланому *in situ*, и вторая фаза, или стадия вертикального роста, которая статистически значимо ассоциируется с высоким риском развития метастазов [10].

В результате проведенной FISH-реакции во всех исследуемых случаях флуоресцентные сигналы были четко видны и легко поддавались интерпретации, морфология ткани была сохранна.

Нами установлены генетические нарушения как на ранней (фаза радиального роста; рис. 1), так и на более поздней (фаза вертикального роста; рис. 2) стадии формирования опухоли. При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Из этого можно сделать вывод, что данные aberrации, характерные для меланомы, не являются следствием прогрессирования опухоли.

Помимо этого нами отмечено существование меланом как с амплификацией исследуемых генов (рис. 3 А, Б), так и с делецией (рис. 3 В, Г).

Кроме того, мы изучили зависимость между копийностью генов и уровнем инвазии и толщиной опухоли. Статистически значимой корреляции между указанными параметрами не выявлено. Вероятно, это связано с тем, что исследуемые нами aberrации возникают на ранних этапах формирования опухоли.

После этого мы ранжировали гены по степени отклонения от нормы. Для каждого гена просуммировали абсолютное значение разности между фактической копийностью и копийностью в норме (двумя). Получили следующие значения: *CEP6* (411), *CCND1* (492), *RREB1* (647), *MYB* (425).

Таким образом, можно установить следующий порядок генов по мере увеличения степени отклонения копийности от нормы: *CEP6*, *MYB*, *CCND1*, *RREB1*.

Если же не учитывать абсолютные значения копийности, а рассматривать только число клеток с нормальной копийностью, то порядок генов по мере увеличения степени отклонения от нормы будет следующим: *MYB* (309 клеток), *CCND1* (300 клеток), *CEP6* (299 клеток), *RREB1* (206 клеток).

Таким образом, по двум указанным критериям по сравнению с нормой чаще выявляются нарушения в области гена *RREB1*.

Сведения о копийности были доступны для 630 клеток. Нами установлено, что в 11% (67/630) не отмечается никаких генетических нарушений, одиночные нарушения встречаются в 20% (126/630) случаев. Остальные 69% (437/630) составляют сочетанные нарушения, из них уменьшение копийности всех генов — 7,1% (31/437), уменьшение копийности всех генов, кроме *CCND1*, — 7,1% (31/437), а также увеличение копийности всех генов — 6,4% (28/437) и увеличение копийности всех генов, кроме *MYB*, — 5,7% (25/437). Остальные типы сочетанных нарушений встречаются приблизительно в 2 раза реже.

Следует отметить, что из 20 изученных нами меланом 3 (15%) оказались FISH-отрицательными. При сравнении двух групп с отрицательной и положительной FISH-реакцией выявлено, что копийность генов *CCND1* ($p = 0,009$) и *RREB1* ($p < 0,001$) статистически значимо различается у обеих групп (копийность генов в случае отрицательной FISH-реакции в среднем ниже). Кроме того, уровень инвазии и толщина слоя в среднем меньше для отрицательной FISH-реакции ($p < 0,001$).

Установлено, что две подгруппы меланом больше всего различаются по копийности гена *RREB1*. Для FISH+ одиночное нарушение в виде увеличения его копийности встречается в 10,7% случаев, а для FISH- аналогичное нарушение встречается всего в 1,1% случаев.

В группе FISH- одиночное уменьшение *CCND1* (6,7%) и одиночное уменьшение *MYB* (6,7%) встречаются также чаще, чем в группе FISH+ (4,8 и 3,2% соответственно).

При сравнении увеличения/уменьшения копийности для каждого гена в отдельности было установлено,

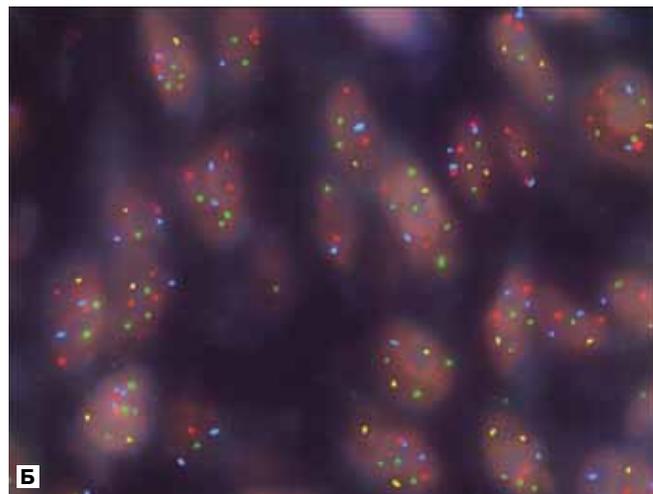
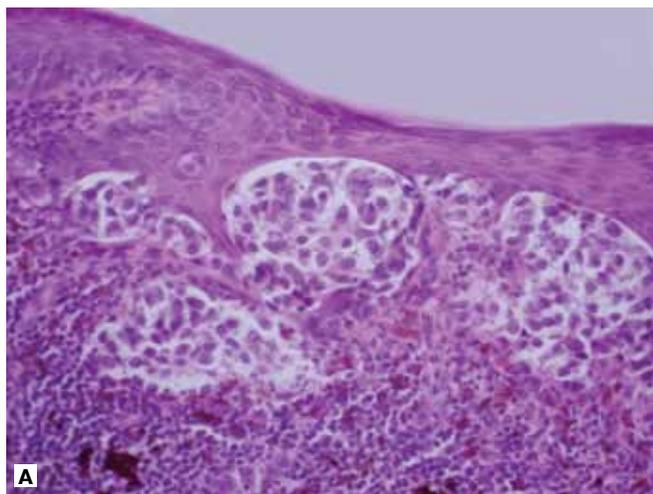


Рисунок 1. Фаза радиального роста меланомы.

А. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$). Б. FISH-реакция ($\times 1000$).

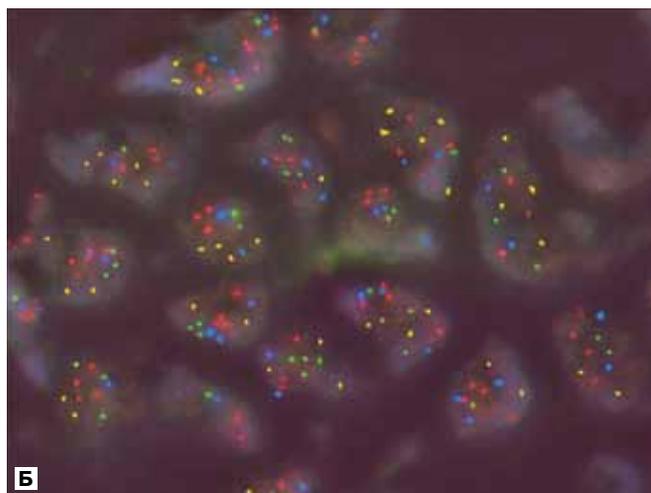
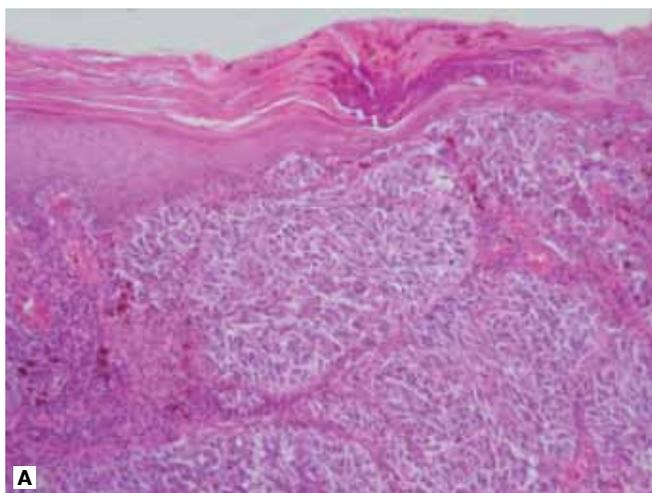


Рисунок 2. Фаза вертикального роста меланомы.
А. Окраска гематоксилином и эозином (×100). Б. FISH-реакция (×1000).

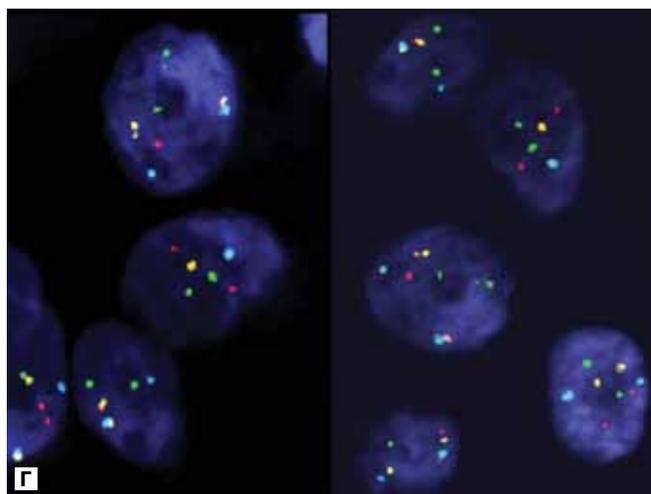
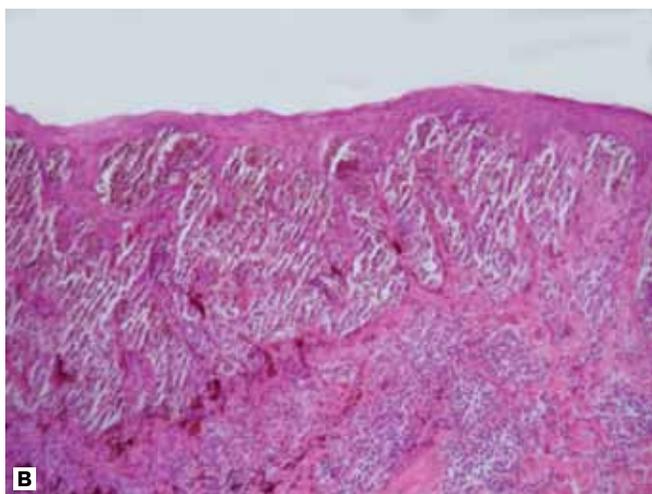
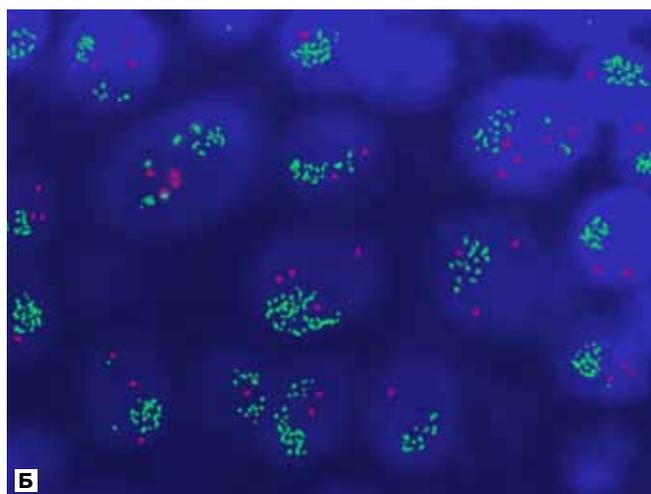
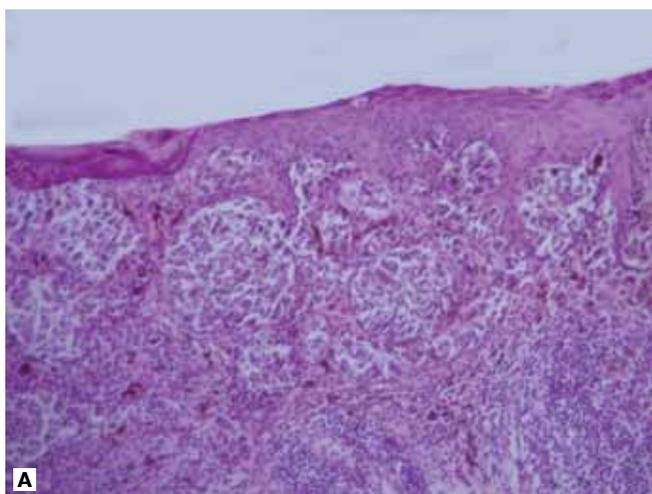


Рисунок 3. Различные генетические нарушения при меланоме.
А. Окраска гематоксилином и эозином (×100). Б. Амплификация гена *CCND1*, FISH-реакция (×1000). В. Окраска гематоксилином и эозином (×100). Г. Делеция всех исследуемых генов, FISH-реакция (×1000).

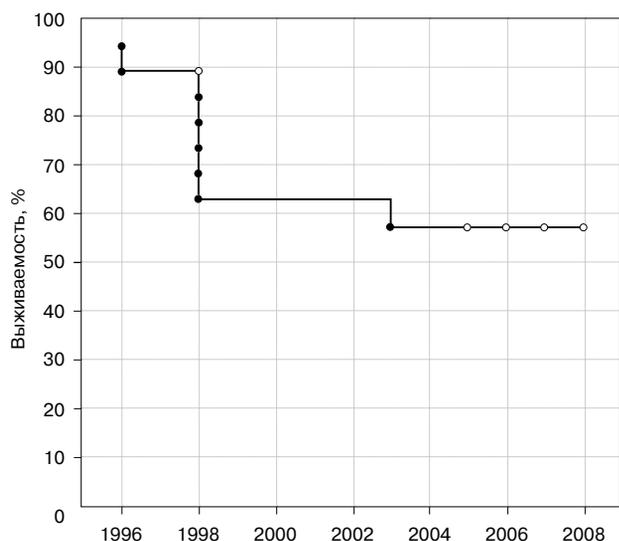


Рисунок 4. Выживаемость больных. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные.

что все гены различаются для групп FISH+ и FISH-, но *RREB1* и *CCND1* — намного больше, чем *MYB*.

Рассмотрим группу меланом, для которых существуют результаты отдаленных наблюдений.

Оценить выживаемость можно, построив кривую Каплана—Майера (рис. 4). В результате анализа зависимости выживаемости от типа генетических нарушений мы установили, что гены *MYB* и *CCND1* связаны с выживаемостью: чем больше число копий указанных генов, тем меньше риск смерти в первые годы после заболевания. Напротив, ген *RREB1* с выживаемостью пациента статистически значимо не коррелирует (рис. 5). Следовательно, установив тип аберраций, можно прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

В группе неясных в диагностическом плане новообразований в 23,1% случаев обнаружены поломки в области одного гена. Из них чаще всего наблюдалась потеря гена *MYB* (5,7%) и гена *CCND1* (6,3%). В 46,6% случаев выявлены сочетанные нарушения, среди которых следует отметить уменьшение копийности (5,6%), а также увеличение копийности (5,9%) всех генов.

Мы проследили, существует ли связь между числом копий генов и возрастом пациента. В группе сложного и диспластического невусов (для остальных групп такие данные были недоступны) было установлено, что чем старше пациент, тем сильнее выражены генетические аберрации. Полученные данные можно использовать как один из факторов при оценке дальнейшего течения заболевания.

Для изучения зависимости между генетическими нарушениями и результатом FISH использовали деревья решений (рис. 6). Как видно из рис. 6 А, для диспластического невуса наибольшее значение имеют гены *RREB1* и *CCND1*. Чем ниже копийность *CCND1*, тем больше образец генетически соответствует невусу, и наоборот, копийность *RREB1* определяет FISH-положительный результат, что соответствует меланоме. В группе невуса Шпица наиболее статистически значим ген *MYB* ($p < 0,001$) (см. рис. 6, Б), для невуса Рида главную роль играет ген *RREB1* ($p < 0,001$) (см. рис. 6, В).

При рассмотрении 8 случаев голубого невуса 3 из них оказались FISH-положительными. Примечательно, что все они принадлежали к подгруппе клеточного голубого невуса, который иногда клинически протекает агрессивно. Следовательно, в данном случае FISH-реакция подтверждает гистологический диагноз.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования обнаружено, что в группе меланом, диагноз которых был подтвержден гистологически, существуют так называемые FISH-отрицательные образцы (3/20). Все эти ложноотри-

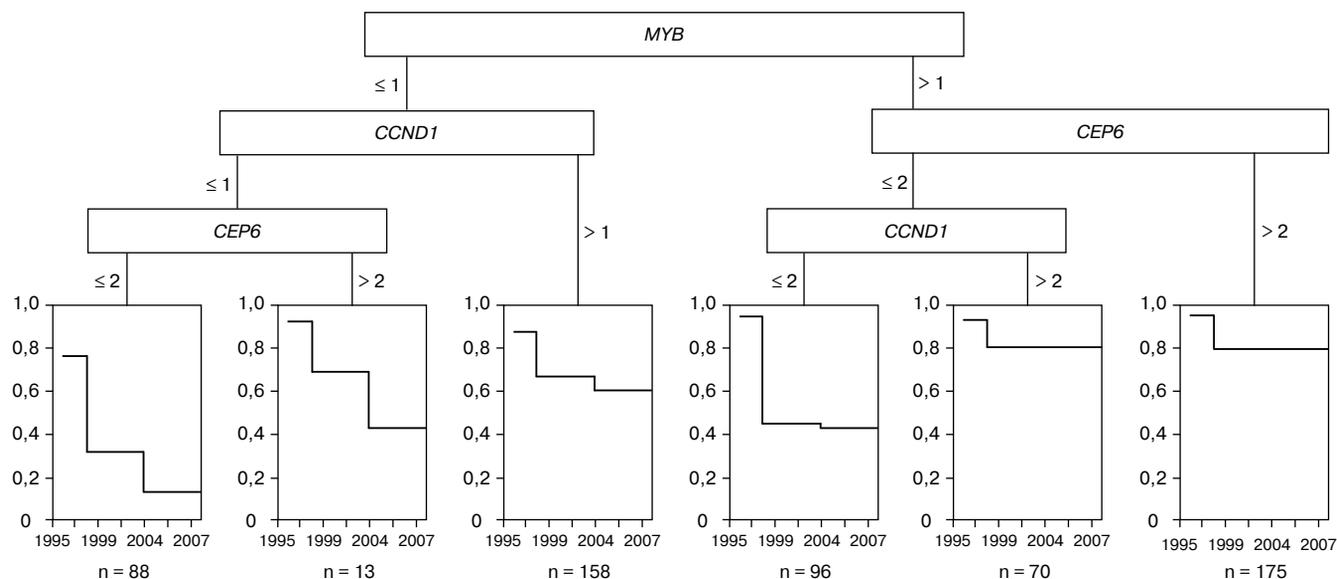


Рисунок 5. Дерево решений для группы меланом, для которых существуют результаты отдаленных наблюдений.

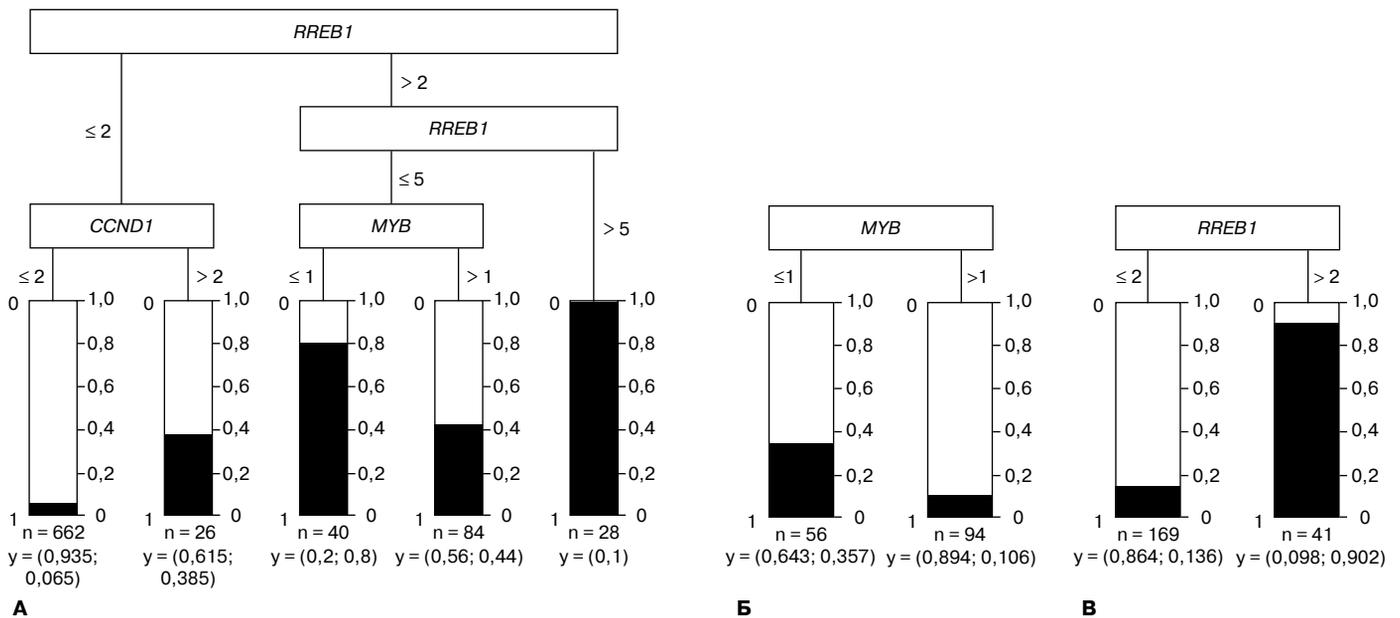


Рисунок 6. Дерево решений для различных типов меланоцитарных новообразований кожи.

А. Диспластический невус. **Б.** Невус Шпица. **В.** Невус Рида.

цательные случаи относятся к поверхностно распространяющейся меланоме. Статистически значимой связи с толщиной опухоли или уровнем инвазии мы не выявили. Основной проблемой, касающейся диагностики меланоцитарных поражений кожи, является установление определенного критерия злокачественности. Могут ли эти критерии быть исключительно гистологическими, или о злокачественности можно судить только после возникновения метастазов? Таким образом, клинический опыт доказывает необходимость сочетания гистологического исследования с более информативной FISH-реакцией для точной постановки диагноза.

Мы установили, что при меланоме наиболее часто генетическим поломкам подвергается ген *RREB1*. Это наблюдается как при FISH-отрицательном, так и при FISH-положительном результате. При этом статистически значимого влияния на выживаемость пациентов нарушения в области гена *RREB1* не оказывают.

Следует отметить, что у больных, которые прожили более 10 лет после операции, копийность генов *MYB* и *CCND1* оказалась больше, чем у тех, кто умер в первые 3 года заболевания. В данном случае можно предположить, что существуют генетические aberrации, которые уравновешивают другие поломки, тем самым стабилизируя геном человека.

При рассмотрении случаев, не ясных в диагностическом плане, обнаружили поломки генов, наиболее характерные для того или иного вида меланоцитарного поражения. Кроме того, выявлена связь между возрастом пациента и числом генетических aberrаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

FISH-реакция может быть весьма полезна при исследовании меланоцитарных новообразований, не ясных в диагностическом плане. Данный метод поможет врачу достаточно четко отличить злокачественное меланоци-

тарное поражение от доброкачественного. Это позволит в значительной степени улучшить диагностику подобного рода новообразований, а также скорректировать лечение и оценить дальнейшее течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Quality assessment by expert opinion in melanoma pathology: experience of the pathology panel of the Dutch Melanoma Working Party / Veenhuizen K. C., De Wit P. E., Mooi W. J., Scheffer E., Verbeek A. L., Ruiter D. J. // *J. Pathol.* — 1997. — Vol. 182. — P. 266—272.
- Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes / Bastian B. C., Olshen A. B., LeBoit P. E., Pinkel D. // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 163. — P. 1765—1770.
- Clark W. H. Jr, Elder D. E., Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma // *Hum. Pathol.* — 1986. — Vol. 17. — P. 443—450.
- Ackerman A. B., David K. M. A unifying concept of malignant melanoma: biologic aspects // *Hum. Pathol.* — 1986. — Vol. 17. — P. 438—440.
- Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin // Bastian B. C., Kashani-Sabet M., Hamm H., Godfrey T., Moore D. H., 2nd, Brockner E. B., LeBoit P. E., Pinkel D. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 1968—1973.
- Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma // Bastian B. C., Wesselmann U., Pinkel D., Leboit P. E. // *J. Invest. Dermatol.* — 1999. — Vol. 113. — P. 1065—1069.
- Gerami P., Jewell S. S., Morrison L. E. et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — Vol. 33. — P. 1146—1156.
- Liu H., Hew H. C., Lu Z. G. et al. DNA damage signalling recruits RREB-1 to the p53 tumour suppressor promoter // *Biochem. J.* — 2009. — Vol. 422. — P. 543—551.
- Sauter E. R., Yeo U. C., von Stemm A. et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 3200—3206.
- Галил-Оглы Г. А., Молочкова В. А., Сергеева Ю. В. Дерматоонкология. — М.: Медицина для всех, 2005. — С. 170—211.

Поступила 17.03.2010

*Anastasia Ilyinichna Senderovich¹, Anna Mikhailovna Stroganova²,
Mikhail Alexeyevich Pyatnitsky³, Yana Vladimirovna Vishnevskaya⁴,
Apollon Irodionovich Karseladze⁵*

FISH IN THE DIAGNOSIS OF MELANOCYTIC LESIONS

¹ Junior Researcher, Molecular Pathology Laboratory, Human Tumor Pathologic Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² Researcher, Molecular Pathology Laboratory, Human Tumor Pathologic Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ PhD, Junior Researcher, V. N. Orekhovich Biomedical Chemistry Research Institute RAMS (10, ul. Pogodinskaya, Moscow, RF, 119121)

⁴ MD, PhD, Senior Researcher, Molecular Pathology Laboratory, Human Tumor Pathologic Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, PhD, Professor, Head, Human Tumor Pathologic Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Senderovich Anastasia Ilinichna, Molecular Pathology Laboratory, Human Tumor Pathologic Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: a.senderovich@mail.ru

The purpose of this study was practical implementation of a diagnostic test that detects melanoma at a molecular genetic level, can differentiate nevus from melanoma and facilitates disease prognosis. We studied 20 nevi, 40 melanomas including 20 with follow-up results, and 80 cases with unclear diagnosis. Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) was the principal study approach. We used a *Vysis LSI RREB1/LSI MYB/LSI CCND1/CEP6* test able to count RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13) gene copy numbers and chromosome 6 centromeres. Melanocytic tumors were characterized by combinations of gene abnormalities, with gene RREB1 aberrations prevailing. There was a relationship between MYB and CCND1 copy number and survival. Genes whose copy numbers were of most statistical significance and demonstrated relationship with patient age were established for some melanocytic tumors. Therefore, FISH in combination with histologic study may improve the diagnosis of melanocytic skin tumors, help tailor treatment and assess further disease course.

Key words: melanoma, melanocytic skin tumors, chromosomal aberrations, fluorescent *in situ* hybridization.

Галина Андреевна Ткаченко¹, Игорь Константинович Воротников²,
Юрий Владимирович Буйденко³

РОЛЬ ПСИХОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ К. псих. н., медицинский психолог, отделение госпитальной терапии и функциональной диагностики
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., заведующий, отделение опухолей молочных желез НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

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

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение госпитальной терапии и функциональной диагностики,
Ткаченко Галина Андреевна; e-mail: mitg71@mail.ru

В статье анализируются психологические методы коррекции психоэмоциональных нарушений у больных раком молочной железы. Особое внимание обращено на новые методы психотерапии с использованием бинауральных ритмов и китайской системы упражнений.

Ключевые слова: психотерапия, рак молочной железы, психоэмоциональные нарушения.

Рак молочной железы (РМЖ) — самое распространенное онкологическое заболевание у женщин [1]. Современные комплексные методы лечения злокачественных новообразований молочной железы позволяют значительно продлевать жизнь пациенткам. К сожалению, лечение обуславливает необходимость выполнения хирургических вмешательств, приводящих к выраженному косметическому дефекту, анатомо-функциональным нарушениям, что вызывает серьезные психологические проблемы. Поэтому лечение пациенток обязательно должно сопровождаться комплексом реабилитационных мероприятий, направленных на максимальное восстановление физического, психологического и социального благополучия. Программа реабилитации должна разрабатываться для пациенток индивидуально, с учетом выраженности психических, функциональных и косметических нарушений. Своевременное начало этих мероприятий в значительной степени снижает частоту социальной инвалидизации женщин после лечения РМЖ.

Онкологические заболевания, особенно РМЖ, выступают для психической деятельности в двух аспектах. С одной стороны, диагноз, по мнению многих пациенток, традиционно относится к группе неизлечимых и превращает один лишь факт заболевания в серьезную психологическую травму. С другой стороны, необходимость подвергнуться хирургическому вмешательству с

не всегда точно прогнозируемыми последствиями, утрата женственности, красоты и, как следствие, изменение отношений с людьми, вызывают тяжелейший стресс у женщины любого возраста.

Многие авторы [2; 3] говорят о «психологическом кризисе» женщин, страдающих РМЖ, который характеризуется тревогой, чувством безнадежности, неопределенности, пессимистической оценкой будущего. Поэтому внимание исследователей всего мира привлекают прежде всего пациентки с таким диагнозом. В целях улучшения качества жизни больных этой категории разрабатываются программы реабилитации, включающие и психотерапевтическую помощь.

Для разработки эффективной психотерапии нами было проведено клинико-психологическое исследование динамики психических изменений у больных РМЖ. В качестве методического приема исследования использовался ММРІ (Миннесотский многопрофильный личностный тест), разнообразные шкалы которого позволяют дать объективную оценку структур личности пациентки, включая индивидуальные особенности, установки и интересы, психопатологические и психосоматические синдромы.

По полученным данным, шоковое состояние от известия об онкологическом заболевании сменяется страхом, тревогой, которые в отсутствие адекватной психологической помощи у 87% больных, перенесших радикальную мастэктомию, в отдаленном периоде трансформируются в тяжелые невротические расстройства, депрессию различной степени выраженности [4]. У многих больных

преобладает тревога за будущее, они живут в тревожном ожидании прогрессирования заболевания.

Психологическая помощь, оказываемая нами больным, ведется в двух направлениях. С одной стороны, используются методы рациональной психотерапии и мероприятия, направленные на восстановление физической активности. Одним из существенных показателей физической активности является восстановление трудоспособности после радикального лечения РМЖ. Восстановление трудоспособности зависит как от возможностей и желания пациентки, так и от тех условий, в которых она оказывается после стационарного лечения. Снижение физической, а нередко и умственной активности как следствие комбинированного или комплексного воздействия на злокачественный процесс отрицательно сказывается на психологическом состоянии женщины и подчеркивает ее неполноценность. Активизация деятельности, участие в решении общественно-полезных задач благотворно влияют на психику, отвлекают сосредоточенное на своем самочувствии внимание, уведат от настороженного ожидания неизвестного, заглушают ощущение бесперспективности [5].

С другой стороны, проводится коррекция тяжелых психоэмоциональных состояний, приводящих к деформации личности в отдаленном периоде. Психологическая коррекция стимулирует формирование разумного принятия роли больного, а не отчаявшегося, обреченного человека и помогает выбрать наиболее рациональную тактику поведения относительно своей болезни, что влияет на эффективность всей реабилитационной программы и способствует улучшению качества жизни больных РМЖ.

К основным методам, которые нами используются для индивидуальной коррекции, относятся личностно-ориентированные, когнитивные и суггестивные.

Личностно-ориентированные и когнитивные методы психологической коррекции включают прежде всего убеждение. Этот метод применяется к личностям, обладающим высоким уровнем интеллектуального развития и способным самостоятельно справиться со стрессом, связанным с болезнью [6].

Суггестивная терапия (от лат. *suggestio* — внушение) — форма психологической коррекции, в которой устранение телесных и психических нарушений достигается за счет применения внушения. Суть терапии состоит в том, что пациенту передают в форме устного сообщения правильные установки. Суггестивные формулировки описывают состояние, которое должно быть достигнуто, при этом они должны даваться только в позитивной форме.

К суггестивным методам относятся гипноз, внушение и аутотренинг [7].

Гипноз — особое состояние сознания, которое возникает под влиянием направленного психологического воздействия, отличающегося от сна и от бодрствования. При гипнозе повышается восприимчивость к специфическим направленным психологическим установкам при резком снижении чувствительности к воздействию других внешних раздражителей.

В отличие от гипноза, внушение достаточно часто нами используется в работе с больными женщинами.

Внушение — это различные способы вербального и невербального эмоционально окрашенного воздействия на человека с целью создания у него определенного состояния. Посредством внушения могут быть вызваны различные ощущения, представления, эмоциональные состояния, изменения соматовегетативных функций организма. Этот метод эффективен у больных с высоким уровнем тревоги и незначительным выраженным депрессивным состоянием. Как известно, высокий уровень тревоги, депрессивное состояние и другие реакции человека на заболевание мешают ему справиться со стрессом и адекватно воспринимать ситуацию болезни и предстоящего лечения.

Различают гетеросуггестию — внушение, производимое другим лицом, и аутосуггестию — самовнушение. Как и внушение, самовнушение возможно в бодрствующем состоянии (метод Э. Куэ) или в состоянии аутогипнотического транса (метод И. Шульца). Сам И. Шульц рассматривал разработанный им метод аутогенной тренировки как самовнушение, проводимое в состоянии саморасслабления. Эффект снятия стрессового состояния основан на действии релаксации и целенаправленных самовнушений. Аутогенная тренировка, предложенная И. Шульцем как самостоятельный метод, по своему характеру является синтетическим методом. В его основе лежат находки древнеиндийской системы йогов, опыт исследования ощущений людей, погруженных в гипноз, практика использования самовнушения нансийской школой психотерапевтов (Э. Куэ, 1924), психофизиологические исследования нервно-мышечного компонента эмоций и опыт применения мышечной релаксации (Э. Джекобсон, 1922), а также рациональная психотерапия (П. Дюбуа, 1903).

Релаксация (от лат. *relaxatio* — уменьшение напряжения, расслабление) — специфическое состояние человека, при переживании которого создаются благоприятные условия для полноценного отдыха, усиления восстановительных процессов и выработки произвольной регуляции ряда вегетативных и психических функций [8].

Начало научной разработки приемов формирования релаксации связано с именем чикагского врача Э. Джекобсона, установившего, что при отрицательных эмоциональных реакциях всегда выявляется напряжение скелетной мускулатуры. Занимаясь регистрацией объективных признаков эмоций, Джекобсон подметил, что различному типу эмоционального реагирования соответствует напряжение соответствующих групп мышц. Например, депрессивное состояние сопровождается напряжением дыхательной мускулатуры; страх — спазмом мышц артикуляции и фонации.

По мнению Э. Джекобсона, снимая посредством произвольного самовнушения напряженность определенной группы мышц, можно избирательно влиять на отрицательные эмоции. Принцип данного метода состоит в том, что произвольное расслабление мускулатуры сопровождается снижением нервно-эмоционального напряжения, т. е. снимает стресс.

В соответствии с этим им была создана специальная система упражнений — техника «прогрессивной», или активной, нервно-мышечной релаксации, представляю-

щая собой курс систематических тренировок по расслаблению различных групп мышц [8].

Нами установлено, что мышечная релаксация является быстродейственной и эффективной методикой в устранении тревоги.

В России широко применяется метод терапии онкологических больных путем прослушивания записей звуков природы по специальной программе, которая была предложена известным психотерапевтом А. В. Гнездиловым [9]. Пациент в состоянии расслабления представляет себя на берегу моря, в лесу, у водопада, у ночного костра и т. д. Несмотря на простоту этого метода, можно снимать состояние тревоги разной интенсивности буквально с первого сеанса. Это объясняется просто: существует тесная связь между состоянием соматическим (тела) и состоянием психики. Когда человек испытывает психический и эмоциональный комфорт, его тело расслабляется. Если же, наоборот, пациент охвачен тревогой или находится под действием стресса — в мышцах возникает напряжение. Эта рефлекторная взаимосвязь используется в терапии. Если пациент достигает состояния мышечной релаксации и одновременного изменения обстановки из психотравмирующей в комфортную (эмоционально положительно окрашенное состояние), то, следуя этой рефлекторной связи, у него быстро купированы тревога, стресс, боли. Больные отмечают улучшение настроения, появляется активность, уверенность.

Помимо прослушивания звуков природы мы используем бинауральные ритмы. Этот метод в психологической коррекции используется недавно, но результаты его успешны. Метод бинауральной терапии разработан Р. Монро в начале 50-х годов XX столетия.

Эти ритмы улучшают функционирование мозга, поскольку помогают налаживать межполушарные нервные связи на нужной частоте. С помощью бинауральных ритмов становится возможным на необходимый период времени сформировать у пациента нужную (терапевтически целесообразную) активность мозга, а вместе с ней и терапевтически целесообразное состояние сознания, которому свойственна эта активность. Разными состояниями сознания достигается вхождение в релаксацию разной глубины или погружение в сон, включение интегративных процессов, ведущих к ощущению психологического равновесия. Терапия абсолютно безопасна, не содержит элементов, действующих на подсознательном уровне. Бинауральная терапия противопоказана только в случае значительных органических повреждений головного мозга.

Научные исследования подтверждают, что особые, низкочастотные формы звука оказывают выраженное благотворное влияние на психологическое состояние и соматическое здоровье [10]. Мс. Moneagle в своих исследованиях доказал, что польза низкочастотных состояний мозга проявляется в укреплении иммунной системы и создании психологического комфорта [11].

Наши собственные исследования доказали, что бинауральная терапия позволяет значительно легче войти в состояние глубокой релаксации, способствуя улучшению сна, эмоциональной устойчивости, позволяет намного эффективней проводить самовнушение.

Этот метод особенно показан в работе с женщинами, устойчивыми к другим психологическим методам коррекции.

Одним из новых методов, который мы начали не так давно использовать в психотерапии больных РМЖ, стала китайская система Цигун. За последнее время китайскими учеными и врачами проведен ряд совместных исследований по теоретическим и практическим аспектам древнейшей научной системы контроля и тренировки тела и духа Цигун, которая принята на вооружение и практикуется в настоящее время как в традиционной китайской, так и в западной медицине. Являясь методом укрепления здоровья, Цигун позиционируется как система, позволяющая предотвратить болезни, укрепить организм и продлить жизнь [12].

Цигун — традиционная китайская система оздоровительных ментальных, физических и дыхательных упражнений, является одним из разделов национальной медицинской науки, которая в настоящее время играет важнейшую роль в медицинской реабилитации, особенно после хирургических операций [13]. Эта целостная профилактическая и оздоровительная система представляет собой вид психофизического тренинга, направленного на изменение психических и телесных характеристик занимающихся. Терапевтический аспект этой оздоровительной гимнастики заключается в изменении васкуляризации, моторики, тонуса, чувствительности внутренних органов наряду с благоприятными эффектами ауторегуляции нервных и нервно-гуморальных механизмов с активацией адаптивных трофических систем защиты организма.

Оздоровительный эффект этих упражнений основывается на единстве психофизических функций организма как единого целого. Расслабление всего тела, глубокое и естественное дыхание, плавные движения, которые управляют сознательно, — все это приводит к гармонии «внешнего» и «внутреннего» [13].

Упражнения Цигун проходят более успешно в состоянии легкого транса с общим расслаблением мышц тела и сочетанием согласованности движений и дыхания, а медитативно-дыхательные техники способствуют вхождению в состояние физического, психоэмоционального и ментального покоя.

В настоящее время продолжается исследование по оценке эффективности данного метода для коррекции психоэмоциональных нарушений железы с пробуждением внутренней ориентации на достижение цели оздоровления и принятия результатов диагностических и лечебных процедур у больных РМЖ.

Большинство предлагаемых методов психологического воздействия как вспомогательного средства в дополнение к специальной врачебной помощи пациенткам с недавно установленным диагнозом онкологического заболевания направлены на то, чтобы предотвратить негативное состояние. Клиническая полезность и терапевтическая эффективность таких психологических воздействий не вызывают сомнений [14; 15]. Поэтому в настоящее время необходимо не только использовать уже имеющиеся техники, но и создавать новые, более эффективные методы психотерапии для их практического воплощения в жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М., 2005. — 268 с.
2. Асеев А. В., Васютков В. Я., Мурашева Э. М. Психологические изменения у женщин, больных раком молочной железы // Маммология. — 1994. — № 3. — С. 14—16.
3. Демин Е. В., Чулкова В. А. «Путь к выздоровлению» — международная программа улучшения качества жизни больных раком молочной железы и опыт ее применения в России // Маммология. — 1995. — № 2. — С. 4—12.
4. Ткаченко Г. А., Волченко А. А., Зирияходжаев А. Д. Особенности личностных реакций у больных раком молочной железы при органосохраняющем лечении // Маммология. — 2006. — № 1. — С. 24—26.
5. Пасов В. В. Вопросы качества жизни, социальной реабилитации и психоэмоционального статуса у больных раком молочной железы // Мед.-соц. эксперт. и реабил. — 2001. — № 3. — С. 36—39.
6. Ткаченко Г. А. Психологическая коррекция кризисного состояния личности женщин, страдающих раком молочной железы // Сибирский психол. журн. — 2008. — № 30. — С. 97—101.
7. Малкина-Пых И. Г. Психосоматика. Новейший сборник. — М., 2003. — 928 с.
8. Мельников В. И. Психологические механизмы коррекции

стрессовых состояний личности: Дис... канд. псих. наук. — Новосибирск, 2000. — 169 с.

9. Гнездилов А. В. Психология и психотерапия потерь: Пособие по паллиативной медицине для врачей, психологов и всех интересующихся проблемой. — СПб., 2002. — 162 с.
10. Carter G. Healing Myself. — Norfolk, Hampton Roads Publishing Company, 1993. — P. 112—126.
11. McMoneagle J. Mind Trek. — Norfolk, Hampton Roads Publishing Company, 1993. — P. 64—78.
12. Миньу Ч., Синьюань С. Китайский лечебный цигун. — СПб., 1994. — С. 357—399.
13. Хуайджу С. Основы китайской медицины. — М., 2009. — С. 193—205.
14. Fallowfield L., Ford S., Lewis S. No news is not good for news: information preferences of patients with cancer // Psychooncology. — 1995. — N 4. — P. 197—202.
15. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomized trial / Greer S., Moorey S., Baruch J. D., Watson M., Robertson B. M., Mason A., Rowden L., Law M. G., Bliss J. M. // Br. Med. J. — 1992. — N 304. — P. 675—680.

Поступила 23.02.2010

*Galina Andreyevna Tkachenko¹, Igor Konstantinovich Vorotnikov²,
Yury Vladimirovich Buidenok³*

**THE ROLE OF PSYCHOTHERAPY IN THE TREATMENT
OF BREAST CANCER PATIENTS**

¹ MD, PhD, Medical Psychologist, Hospital Therapy and Functional Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

² MD, PhD, Head, Breast Cancer Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

³ MD, PhD, Leading Researcher, Anesthesiology and Resuscitation Institute, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Tkachenko Galina Andreyevna, Hospital Therapy and Functional Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448; e-mail: mitg71@mail.ru

The paper analyzes psychological approaches to correction of psychoemotional disorders in breast cancer patients with focus on novel psychotherapeutic methods involving binaural rhythms and a Chinese exercise system.

Key words: psychotherapy, breast cancer, psychoemotional disorders.

Виктор Алексеевич Уйманов¹, Михаил Иванович Нечушкин²,
Ирина Анатольевна Гладилина³, Аркадий Вячеславович Триголюсов⁴,
Наталья Робертовна Молодикова⁵

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕСТНОГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующий, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Врач, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение радиохирургии, Уйманов Виктор Алексеевич;
e-mail: v.uimanov@mail.ru

В статье приведены результаты анализа прогностических факторов развития местного рецидива после органосохраняющего лечения рака молочной железы ранних стадий. Частота рецидивирования составила 7,3% (63 пациентки из 861). На основе многофакторного регрессионного анализа с использованием модели Кокса зависимости выживаемости без местных рецидивов от прогностических факторов ранней стадии этого заболевания органосохраняющих операций сделан вывод о том, что молодой возраст женщины (моложе 45 лет), наличие обширного внутрипротокового компонента опухоли, ее центральная локализация статистически значимо влияют на возникновение местного рецидива.

Ключевые слова: рак молочной железы, местный рецидив.

В результате достаточно длительного пути развития хирургического метода лечения, а также принятия онкологами биологической системной модели рака молочной железы (РМЖ) Фишера в настоящее время считается неоспоримым использование в комплексном лечении ранних стадий этого заболевания органосохраняющих операций [1—4].

Считается, что каждый год около 300 000 женщин с I и со II стадиями РМЖ подвергаются органосохраняющему лечению (ОСЛ) во всем мире [4].

При сложившихся обстоятельствах роста числа женщин, перенесших ОСЛ, ожидается увеличение числа пациенток с местным рецидивом в будущем. Частота возникновения рецидивов в сохраненной железе колеблется от 2 до 10% в течение 5 лет и от 5 до 15% в течение 10 лет [3—5].

В медицинской литературе широко обсуждаются прогностические факторы, влияющие на возникновение рецидивной опухоли.

Многие исследователи утверждают, что молодой возраст пациентки (по разным данным, 35—45 лет) в момент диагностирования первичной опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором для повышения частоты развития поздних местных рецидивов (более 10 лет наблюдения) в группе с ОСЛ и не влияет на уровень местного рецидивирования после мастэктомии [3; 4; 6—10].

Размер первичной опухоли является одним из основных прогностически значимых факторов возникновения местного рецидива РМЖ после ОСЛ. По данным ряда авторов, у пациенток с опухолью диаметром менее 1 см риск развития местного рецидива составляет 10% за 10 лет и 12% за 20 лет, при диаметре опухоли 1—2 см риск достигает 25%, а при диаметре от 2—4 см — 33% за 10 лет [11].

Остается открытым вопрос о влиянии на частоту развития местных рецидивов наличия опухолевых клеток по линии резекции удаляемого препарата молочной

железы при выполнении органосохраняющего лечения. Выявлено, что у больных с наличием по линии резекции опухолевых клеток риск локального рецидивирования достигает 28,5%, а в отсутствие таких клеток по линии резекции — 6% [12].

В других работах [13], в которых также рассматривалась эта проблема, данную тенденцию выявить не удалось. Однако считается, что женщинам, у которых по линии резекции имеется даже одиночный микроскопически «позитивный» край, настоятельно рекомендуется повторное иссечение краев послеоперационной раны.

Немаловажную роль в возникновении рецидива РМЖ играет преобладание внутрипротокового компонента в опухоли.

Авторы утверждают, что в опухолях с обширным внутрипротоковым компонентом (extensive intraductal component, EIC) наиболее вероятны остаточные очаги опухоли в оставшейся ткани молочной железы, которые являются преимущественно инвазивными и располагаются на большем расстоянии от первичного опухолевого узла, чем EIC-негативные опухоли [14]. Исследователи продемонстрировали, что мультицентричность очагов опухолевого роста наблюдается в 80% случаев преобладания внутрипротокового компонента в опухоли, в 50% — при дольковом инвазивном раке и в 20% — при протоковом инвазивном раке [15].

Значимым прогностическим фактором рецидива РМЖ является локализация первичной опухоли. Авторы обнаружили увеличение риска местного рецидива у женщин с первичными опухолями в медиальных/центральных отделах по сравнению с таковым при первичном очаге в наружном полушарии [16].

Немаловажным прогностическим фактором рецидива РМЖ служат наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах и степень их поражения. Риск развития местных рецидивов РМЖ после ОСЛ возрастает при поражении 3 и более подмышечных лимфатических узлов [17].

Еще в 70—80-х годах прошлого века показано, что послеоперационная лучевая терапия снижает риск местного рецидивирования до 5%, в то время как без лучевого воздействия этот риск составляет 30—40%. Большинство радиологов считают, что послеоперационная суммарная очаговая доза (СОД) на оставшуюся часть молочной железы составляет 50 Гр. Снижение СОД приводит к повышению частоты рецидивирования до 10—15%, повышение дозы сопровождается ухудшением косметического эффекта [4; 13; 18; 19].

Несмотря на большое количество публикаций на обсуждаемую тему, многие вопросы остаются нерешенными, дальнейшее накопление статистического материала нам представляется важным, поэтому мы провели данное исследование. Его целью явилась оценка прогностических факторов местного рецидивирования после ОСЛ у больных РМЖ I—IIb клинических стадий по классификации злокачественных опухолей Международного противоракового союза VI издания от 2002 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировали результаты наблюдения за 861 пациенткой, получавшей лечение на базе отделения радиохи-

рургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1975 по 2002 г. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с помощью программы SPSS 13 версии, критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Медиана возраста пациенток во время лечения первичной опухоли составила 50 лет (интерквартильный размах 42—58 лет), медиана периода наблюдения за ними — 100 мес (интерквартильный размах 76—134 мес).

Местные рецидивы в оперированной молочной железе диагностированы у 63 человек из 861 (7,3%). Полученная нами частота местных рецидивов после ОСЛ сопоставима с данными литературы, приведенными в начале статьи.

Данные описательной статистики, характеризующие клинический материал, представлены в табл. 1. Мы использовали эти данные в дальнейшем для многофакторного регрессионного анализа зависимости выживаемости без местных рецидивов от отобранных прогностических факторов с применением модели Кокса:

- возраст пациенток во время лечения первичной опухоли (моложе 45 лет; 45 лет и старше), медиана возраста и интерквартильный размах в 1-й группе составили 40 (35—42) лет, во 2-й группе — 55 (49—62) лет, границы групп определены так же, как в других исследованиях [3; 4; 6—10];
- критерий pT первичной опухоли (pT1 и pT2);
- локализация опухоли в молочной железе (см. табл. 1);
- статус регионарных лимфатических узлов (поражены или нет метастазами);
- наличие или отсутствие сосудистой инвазии молочной железы клетками опухоли;
- СОД, подведенная к молочной железе, менее 48 Гр; 48 Гр и более, с учетом того, что, по данным литературы, принятая в настоящее время СОД составляет около 50 Гр [18], медиана СОД и интерквартильный размах в 1-й группе составили 40 (30—44) Гр, во 2-й группе — 50 (50—50) Гр;
- гистологическая структура опухоли.

В 80-х годах прошлого столетия в результатах гистологического исследования не указывалась структура инфильтративного рака, чем и объясняется наличие такого пункта в табл. 1.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое лечение выполняли в объеме радикальной резекции молочной железы из одного или двух разрезов в зависимости от локализации первичной опухоли.

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия на молочную железу проведена 69,8% больных (601 из 861). Облучение молочной железы проводилось с двух тангенциальных полей в режиме стационарного и ускоренного фракционирования.

При патологоанатомическом подтверждении метастатического поражения более 3 подмышечных лимфатических узлов проводили лучевую терапию (на подмышечную, над- и подключичную области СОД 44—46 Гр).

Пациенткам с внутренней локализацией опухоли проводили облучение зоны парастернальных лимфатических узлов, используя одну из методик: дистанционное

Таблица 1

Описательная статистика исследуемых прогностических факторов местного рецидивирования

Фактор	Группы	Число больных в группе		Число местных рецидивов	
		абс.	%	абс.	%
Возраст, годы	Моложе 45	273	31,7	35	12,8
	45 и старше	588	68,3	28	4,8
pT	pT1	569	66,1	38	6,7
	pT2	292	33,9	25	8,6
Локализация опухоли	Наружная	357	41,5	16	4,5
	Внутренняя	287	33,3	24	8,4
	Центр	51	5,9	7	13,7
	Граница верхних квадрантов	133	15,5	15	11,3
	Граница нижних квадрантов	33	3,8	1	3
Сосудистая инвазия	Нет	715	83	53	7,4
	Есть	146	17	10	6,8
Метастазы в регионарных лимфатических узлах	Нет	504	58,5	40	7,9
	Есть	357	41,5	23	6,4
СОД, Гр	Менее 48	213	24,7	23	10,8
	48 и более	648	75,3	40	6,2
Гистологическая структура опухоли	Инфильтративно-протоковый рак с внутрипротоковым компонентом	34	3,9	9	26,5
	Инфильтративно-дольковый рак	158	18,4	5	3,2
	Инфильтративно-протоковый рак	488	56,7	31	6,4
	Смешанный рак	37	4,3	2	5,4
	Инфильтративный без указания структуры	63	7,3	6	9,5
	Другие	81	9,4	10	12,3

до СОД 44—46 Гр (9,2% случаев, 79 женщин из 861) или внутритканевое (11,6% случаев, 100 женщин из 861) до СОД 80 и Гр.

Внутритканевая лучевая терапия по методике дистанционной ручной или автоматической загрузки (remote afterloading) источниками излучения ^{137}Cs с использованием жестких игольчатых имплантатов выполнена 11,3% (97 из 861) больным. Сочетанная лучевая терапия использовалась у 18,9% (163 из 861) женщин.

При применении внутритканевого облучения в качестве единственной методики к ложу опухоли подводили дозу от 30 до 40 Гр (медиана 30 Гр, интерквартильный размах 30—40 Гр). При сочетанной лучевой терапии на первом этапе использовали внутритканевую буст к ложу опухоли до 30 Гр (медиана 25, интерквартильный размах 20—30 Гр) в виде одной длительной фракции (12—15 ч) мощностью дозы 60—804 сГр/ч. На втором этапе проводили дистанционную лучевую терапию в стационарном

режиме фракционирования разовой очаговой дозы 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 48—60 иГр [20].

Гормонотерапию тамоксифеном от 2 до 5 лет проводили у пациенток с положительным гормональным статусом опухоли (36,2% случаев, 312 женщин из 861). У пациенток с сохраненной менструальной функцией предварительно выключали функцию яичников хирургическим или лучевым методом (8,9% случаев, женщин 76 из 861).

Химиотерапию проводили по схеме CMF в 15,5% (133 из 861) случаев, по схеме FAC — в 15,7% (136 из 861). Основными показаниями служили метастазирование в регионарные лимфатические узлы, отрицательный гормональный статус опухоли, молодой возраст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты многофакторного регрессионного анализа (модель Кокса) зависимости выживаемости без местных рецидивов от перечисленных прогностических факторов представлены в табл. 2. Отношения шансов (ОШ) местного рецидивирования между группами с 95% доверительным интервалом (ДИ), уровень статистической значимости (p) были оценены для каждого фактора. Группы прогностического фактора, шансы местного рецидивирования в которых принимались за референсное значение, обозначены в табл. 2 как «реф.». По отношению к нему определялись шансы местного рецидивирования другой группы данного прогностического фактора, что и составляет отношение шансов. В модель включены 861 случай; для составленной модели многофакторного анализа $p < 0,001$.

Для гистологической структуры опухоли полученные ОШ местного рецидивирования представляли собой числа меньше единицы и характеризовали уменьшение шансов рецидивирования в группах с разными гистологическими структурами опухоли по отношению к группе инфильтративного протокового рака с внутрипротоковым компонентом. Для получения представления о повышении шансов рецидивирования в группе инфильтративного протокового рака с внутрипротоковым компонентом по отношению к шансам в других группах ОШ были рассчитаны в обратном направлении и представлены в табл. 2 вместо первоначальных.

Результаты многофакторного анализа показывают, что статистически значимыми прогностическими факторами, влияющими на возникновение местных рецидивов, являются следующие:

- возраст женщины с увеличением шансов рецидивирования в группе моложе 45 лет по отношению к группе 45 лет и старше;
- локализация опухоли с увеличением шансов в группах с центральной локализацией и границей верхних квадрантов по отношению к наружной локализации;
- гистологическая структура опухоли с увеличением шансов в группе инфильтративно-протокового рака с внутрипротоковым компонентом по отношению к инфильтративному дольковому и инфильтративному протоковому раку.

Влияние других прогностических факторов на возникновение местных рецидивов по данным многофакторного анализа статистически незначимо. Следует от-

метить, что относительно СОД, подведенной к молочной железе, отмечается тенденция к повышению шансов рецидивирования в группе пациенток с СОД менее 48 Гр по отношению к группе пациенток с СОД 48 Гр и более.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании нашего анализа, несмотря на относительно малое число пациенток с местными рецидивами, что может нивелировать статистическую значимость влияния некоторых прогностических факторов, можно сделать вывод, что молодой возраст женщины, наличие обширного внутрипротокового компонента, центральная локализация опухоли являются статистически значимыми прогностическими факторами возникновения местного рецидива после ОСЛ, что совпадает с данными других авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 6—14.
2. Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread // *Proceedings of the Fifth National Cancer Conference.* — Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. — P. 105—122.
3. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial / Van Dongen J. A., Voogd A. C., Fentiman I. S., Legrand C., Sylvester R. J., Tong D., van der Schueren E., Helle P. A., van Zijl K., Bartelink H. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1143—1150.
4. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., Greco M., Saccozzi R., Luini A., Aguilar M., Marubini E. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1217—1232.
5. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications / Krauss D., Kestin L. L., Mitchell C., Martinez A. A., Vicini F. A. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 60. — P. 731—740.
6. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer / Arriagada R., Lu M. G., Contesso G., Guinebretiere J. M., Rochard F., Spielmann M. // *Ann. Oncol.* — 2002. — N 13. — P. 1404—1413.
7. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women / Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L. G., Emdin S. O., Palm-Sjövall M., Formander T., Frisell, Holmberg L. // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37. — P. 1537—1544.
8. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? / Kurtz J. M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Spitalier J. M. // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — N 8. — P. 591—598.
9. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management / Smith T. E., Lee D., Turner B., Carter D., Haffty B. G. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 48. — P. 1281—1289.
10. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials / Voogd A. C., Nielsen M., Peterse J. L., Blichert-Toft M., Bartelink H., Overgaard M., van Tienhoven G., Andersen K. W., Sylvester R. J., van Dongen J. A. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1688—1697.
11. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy / Fisher B., Anderson S., Fisher E. R., Redmond C., Wickerham D. L., Wolmark N., Mamounas E. P., Deutsch M., Margolese R. // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338, N 8763. — P. 327—331.
12. Marinova L., Todorov J., Koleva I. The significance of some prognostic factors on local tumor control in early breast cancer after conservative surgery and radiotherapy // *J. BUON.* — 2001. — N 6. — P. 143—148.

Таблица 2

Результаты многофакторного регрессионного анализа (модель Кокса) зависимости выживаемости без местных рецидивов от изучаемых прогностических факторов

Фактор	Группы	Реф.	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, годы	Моложе 45	–	2,77	1,66–4,62	< 0,001
	45 и старше	Реф.	–	–	–
pT	pT1	Реф.	–	–	–
	pT2	–	1,06	0,62–1,8	0,84
Локализация опухоли	Наружная	Реф.	–	–	–
	Внутренняя	–	1,82	0,95–3,48	0,69
	Центр	–	2,84	1,19–7,1	0,026
	Граница верхних квадрантов	–	2,44	1,19–5,03	0,015
	Граница нижних квадрантов	–	0,92	0,12–6,98	0,93
Сосудистая инвазия	Нет	Реф.	–	–	0,68
	Есть	–	1,16	0,57–2,35	
Метастазы в регионарных лимфатических узлах	Нет	Реф.	–	–	0,4
	Есть	–	1,6	0,4–6,5	
СОД, Гр	Менее 48	–	1,6	0,93–2,79	0,092
	48 и более	Реф.	–	–	
Гистологическая структура опухоли	Инфильтративно-протоковый рак с внутрипротоковым компонентом	Реф.	–	–	–
	Инфильтративно-дольковый рак	–	5,46	1,76–16,9	0,003
	Инфильтративно-протоковый рак	–	3,13	1,43–6,9	0,004
	Смешанный рак	–	3,07	0,63–14,9	0,167
	Инфильтративный рак	–	2,39	0,81–7,04	0,115
	Другие	–	1,69	0,66–4,33	0,271

13. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated with excision and radiotherapy: experience of the Institute Gustave-Roussy / Clarke D. H., Lu M. G., Sarrazin D., Lacombe M. J., Fontaine F., Travaglini J. P., May-Levin F., Contesso G., Arriagada R. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1985. — N 11. — P. 137–145.

14. Histologic multifocality of Tis, T1, T2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving therapy / Holland R., Veling S. H., Mravunac M., Hendriks J. // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 979–990.

15. Gump F. E. Multicentricity in early breast cancer // *Semin. Surg.*

Oncol. — 2001. — Vol. 177. — P. 330–337.

16. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience / Colleoni M., Zahrieh D., Gelber R. D., Holmberg S. B., Mattsson J. E., Rudenstam C. M., Lindtner J., Erzen D., Snyder R., Collins J., Fey M. F., Thürlimann B., Crivellari D., Murray E., Mendiola C., Pagani O., Castiglione-Gertsch M., Coates A. S., Price K., Goldhirsch A. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1390–400.

17. Lash R. H., Bauer T. W., Medendorp S. V. Prognostic significance of the proportion of intraductal and infiltrating ductal carcinoma in

women treated by partial mastectomy // Surg. Pathol. — 1990. — N 3. — P. 47—57.

18. Breast conservation therapy: Local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 5000 cGy breast irradiation without local boost / Pezner R. D., Wagman L. D., Ben-Ezra J., Odoin-Maryon T. // Breast Cancer Res. Treat. — 1994. — Vol. 32. — P. 261.

19. Results of Conservative Surgery for Limited-Sized Infiltrating Breast Cancer: Analysis of 962 Tested Patients: 24 Years of Experience /

Vitucci C., Tirelli C., Graciano F., Santoro E. // J. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 74. — P. 10 —115.

20. Нечушкин М. И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 286 с.

Поступила 15.02.2010

*Victor Alexeyevich Uimanov¹, Mikhail Ivanovich Nechushkin²,
Irina Anatolievna Gladilina³, Arkady Vyacheslavovich Trigolosov⁴,
Natalia Robertovna Molodikova⁵*

PROGNOSTIC FACTORS FOR LOCAL RECURRENCE IN BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING BREAST CONSERVING TREATMENT

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

² MD, PhD, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

³ MD, PhD, Leading Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

⁴ MD, PhD, Senior Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

⁵ Physician, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Uimanov Victor Alexeyevich, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448;
e-mail: v.uimanov@mail.ru

The paper analyzes prognostic factors for local recurrence in patients with early breast cancer undergoing breast conserving treatment. Recurrence rate was 7.3% (63/861). Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors for local recurrence-free survival demonstrated that young age (under 45 years) at diagnosis, positive extensive intraductal component status and central tumor location increased significantly the risk of local recurrence.

Key words: breast cancer, local recurrence.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Владимир Николаевич Шолохов¹, Игорь Александрович Файнштейн²,
Михаил Иванович Нечушкин³, Игорь Евгеньевич Тюрин⁴,
Елена Николаевна Холявка⁵

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ВЕНЫ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел лучевой диагностики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел лучевой диагностики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Врач-рентгенолог, отдел лучевой диагностики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение радиохирургии, Файнштейн Игорь Александрович;
e-mail: ANAPAR1@yandex.ru

Рак головки поджелудочной железы с инвазией спленопортомезентериального венозного соединения ставит перед хирургом ряд сложных задач. Затрудняются мобилизация опухоли и диссекция забрюшинных мягких тканей, перевязка селезеночной вены ведет к левосторонней сегментарной портальной гипертензии, прямой спленопорто- или спленомезентериальный анастомоз в связи с натяжением сосудов чреват тромбозом, протезирование вены технически сложно. Мы, кроме прямого портомезентериального анастомоза, в 2 наблюдениях реконструировали селезеночную вену с использованием протеза «Gore-Tex». Ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств удовлетворительны.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, инвазия вен, протезирование.

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) — единственный метод, дающий шанс на излечение при раке головки поджелудочной железы (ПЖ). Однако это вмешательство может быть выполнено только у 20—25% пациентов из-за метастатического или местного распространения опухоли [1; 2]. Основной причиной отказа от радикального вмешательства при местнораспространенном раке, как правило, является инвазия магистральных сосудов.

Применение в клинической практике предложенного С. Child метода резекции воротной вены позволило увеличить число пациентов, которым оказалось возмож-

ным выполнить радикальную или условно радикальную резекцию [3]. В настоящее время резекция воротной и верхней брыжеечной вены достаточно часто выполняется в ходе ПДР, а непосредственные и отдаленные результаты этих вмешательств оказались не хуже стандартных. Ситуация осложняется в случаях, когда опухолевая инфильтрация распространяется на селезеночную вену или место слияния ее с верхней брыжеечной: мобилизация удаляемого комплекса и диссекция забрюшинных мягких тканей существенно затрудняются, реконструкция вен технически усложняется. Решение этой проблемы может быть достигнуто различными методами: прямым анастомозом селезеночной вены после резекции с воротной или верхней брыжеечной веной, путем применения аутовенозной вставки, формирования спленоренального анастомоза, простой перевязкой культи селезеночной

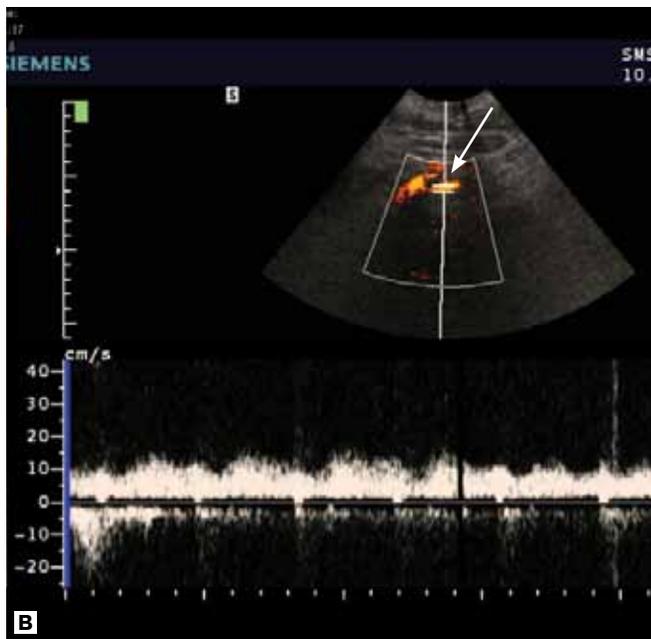
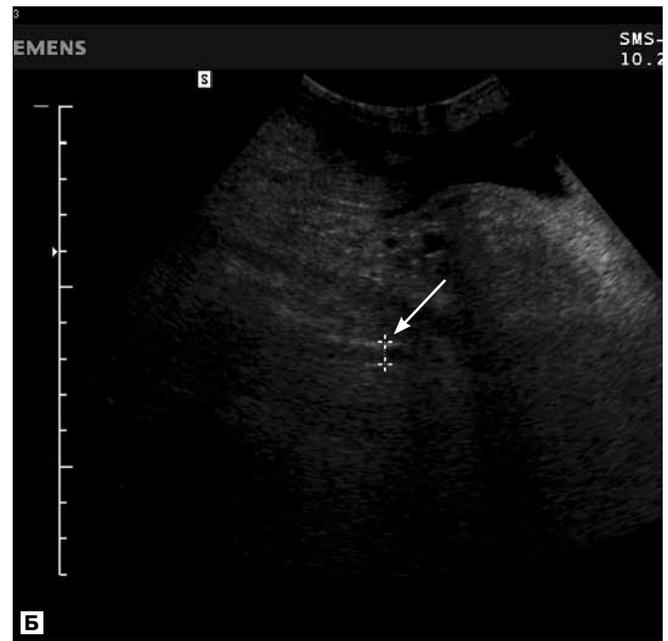
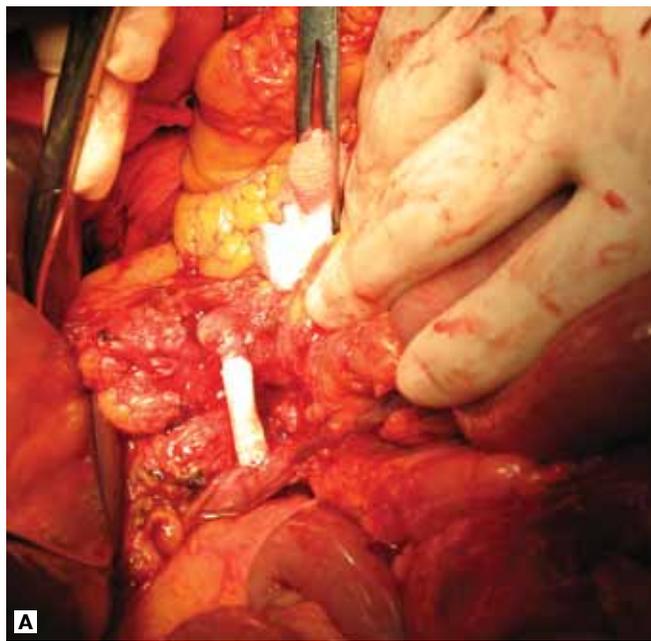


Рисунок 1. Интра- и послеоперационные данные обследования больного Ц.

А. Циркулярная резекция воротной/верхней брыжеечной вен с протезированием селезеночной вены. **Б.** УЗ-томограмма в В-режиме зоны сосудистой реконструкции, стрелкой указан протез селезеночной вены. **В.** УЗ-томограмма в режиме энергетической доплерографии. Стрелкой указано наличие кровотока в просвете протеза селезеночной вены.

вены [4]. Каждый из этих методов имеет свои недостатки: перевязка селезеночной вены ведет к развитию сегментарной портальной гипертензии с угрозой желудочного кровотечения, прямой спленопортальный анастомоз, как правило, сопровождается натяжением сосудов и несет угрозу тромбоза, пластика аутовеной не всегда возможна и более продолжительна.

В нашей практике при инвазии опухоли головки ПЖ в зону слияния селезеночной вены дважды было приме-

нено протезирование синтетическим протезом «Gore-Tex».

Приводим клиническое наблюдение № 1.

Больной Ц., 61 года, госпитализирован 22.01.2007 г. с диагнозом: рак головки поджелудочной железы, механическая желтуха. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена опухоль крючковидного отростка ПЖ. После экстренного чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков выполнено комплексное обследо-



Рисунок 2. Аксиальный срез на уровне селезеночной вены у больной М. КТ-ангиограмма. Стрелкой указан протез.

вание. При компьютерной томографии (КТ) и ангиографии подтверждена опухоль крючковидного отростка ПЖ размерами 3,7 × 4,3 см, подозрение на инвазию в спленопортomezентериальное венозное соединение. После разрешения механической желтухи 19.02.2007 г. больной оперирован. При интраоперационном исследовании подтверждено врастание опухоли в место слияния верхней брыжеечной и селезеночной вен. Выполнена ПДР с резекцией воротной/верхней брыжеечной вен (протяженность 3 см) и селезеночной вены (4 см) и прямым портomezентериальным анастомозом (продолжительность пережатия воротной вены 18 мин). Дефект селезеночной вены замещен протезом «Gore-Tex» длиной 5 см (продолжительность пережатия вены 15 мин) (рис. 1, А).

Реконструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта осуществлена последовательным анастомозированием проведенной впередиободочно петли тощей кишки с ПЖ, общим печеночным протоком и оставшейся частью желудка. При морфологическом исследовании обнаружено прорастание общего желчного протока и всех слоев венозной стенки высокодифференцированной аденокарциномой. Послеоперационный период протекал без осложнений. Антикоагулянтная те-

рапия не проводилась. Контроль за состоянием венозных анастомозов осуществлялся при УЗИ (рис. 1, Б, В).

При динамическом наблюдении признаков прогрессирования заболевания не было. Продолжительность наблюдения после операции составила 20 мес. 24.10.2008 г. констатирована смерть от нарушения мозгового кровообращения.

Наблюдение № 2.

Больная М., 65 лет. Данные до- и интраоперационного обследования были аналогичны предыдущим. Оперирована 20.11.2007 г. Как и у больного Ц., выполнена резекция спленопортomezентериального соединения с прямым портomezентериальным анастомозом и протезированием селезеночной вены протезом «Gore-Tex». Осложнений в послеоперационном периоде не было. КТ-ангиография продемонстрировала адекватную функцию венозных соединений (рис. 2). При морфологическом исследовании выявлена внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома. В послеоперационном периоде проведена агьювантная химиотерапия (гемцитабин). Через 13 мес после операции выявлен рецидив заболевания. Через 24 мес больная жива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазия спленопортomezентериального соединения опухоли головки ПЖ не является противопоказанием к радикальному лечению. Применение протеза «Gore-Tex» — надежный и безопасный способ восстановления кровотока в селезеночной вене. Отдаленные результаты хирургического лечения при местнораспространенном раке с инвазией верхнебрыжеечно-селезеночного венозного соединения могут быть не хуже, чем после стандартного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Intraoperative ultrasonography in the staging of pancreatic head neoplasms / Alberti A., Dattola P., Parisi A., Maccarone P., Basile M. // Chir. Ital. — 2002. — Vol. 54, N 1. — P. 59—64.
2. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s / Sohn T. A., Lillemo K. D., Cameron J. L., Huang J. J., Pitt H. A., Yeo C. J. // J. Am. Coll. Surg. — 1999. — Vol. 188, N 6. — P. 658—666.
3. Pancreaticoduodenectomy with resection of the portal vein in the Macaca mulatta monkey and in man / Child C. G., Holswade G. R., McClure R. D., Gore A. L., O'Neill E. A. // J. Am. Coll. Surg. — 1952. — Vol. 94. — P. 31—45.
4. Yoshimi F., Asato Y., Tanaka R., Nemoto K., Shioyama Y., Onaya H., Yamada K. Reconstruction of the Portal Vein and the Splenic Vein in Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer // Hepato-Gastroenterology. — 2003. — Vol. 50. — P. 856—866.

Поступила 01.08.2010

*Vladimir Nikolayevich Sholokhov¹, Igor Alexandrovich Fineshtein²,
Mikhail Ivanovich Nechushkin³, Igor Evgenievich Turin⁴,
Elena Nikolayevna Kholyavka⁵*

RECONSTRUCTION OF THE SPLENIC VEIN IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

¹ MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Radiation Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

² MD, PhD, Leading Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

³ MD, PhD, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

⁴ MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Radiation Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

⁵ Radiologist, Radiation Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448)

Address for correspondence: Fineshtein Igor Alexandrovich, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115448; e-mail: ANAPAR1@yandex.ru

Treatment of pancreatic head cancer with invasion of splenoportomesenterial venous joint is a big technical problem for the surgeon. It is difficult to mobilize the tumor and to dissect retroperitoneal soft tissues, splenic vein ligation leads to left segmental portal hypertension, direct splenoporto- or splenomesenterial anastomosis may result in thrombosis due to vascular tension, vein reconstruction is technically difficult. We made direct portomesenterial anastomosis with reconstruction of the splenic vein using a *Gore-Tex* implant in 2 cases with satisfactory immediate and follow-up results.

Key words: pancreatic cancer, vein invasion, reconstruction.

ЮБИЛЕИ

ПРОФЕССОР А. И. ПАЧЕС (к 85-летию со дня рождения)

Александр Ильич Пачес родился 20 сентября 1925 г. в Одессе. В первые годы сталинских репрессий почти вся его семья была уничтожена, оставшиеся в живых бежали в Киргизию. В 1942 г. после окончания школы А. И. Пачес поступил в архитектурный институт. В 1943 г. после окончания военного училища в Ташкенте он пошел на фронт, начавшийся для него со Сталинграда. День Победы Александр Ильич встретил в Праге, а свой боевой путь закончил на Дальнем Востоке.

После войны Александр Ильич окончил медицинский институт. Он создал и возглавил Республиканский онкологический диспансер на базе кафедры факультетской хирургии во Фрунзе. В Душанбе А. И. Пачес организовал первую в СССР кафедру онкологии, являлся главным онкологом Минздрава Таджикистана.

В 1964 г. в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР он защитил докторскую диссертацию. С 1965 г. по приглашению академика Н. Н. Блохина он стал работать в этом институте. Здесь он впервые в СССР организовал и возглавил отделение по изучению опухолей головы и шеи. Клиника опухолей головы и шеи стала головным организационно-методическим и научным центром, кузницей кадров, прообразом будущих отделений во многих онкологических учреждениях СССР. Этому способствовал Всесоюзный комитет по изучению опухолей головы и шеи, созданный проф. А. И. Пачесом в 1968 г.

Проф. А. И. Пачес создал новое направление в онкологии — диагностику и лечение опухолей головы и шеи. Под его руководством проведен цикл обобщающих исследований злокачественных опухолей слюнных желез, рака слизистой оболочки полости рта, щитовидной железы, гортани, верхней челюсти. Им разработаны методика одностороннего удаления околоушной слюнной железы и шейной клетчатки, методы регионарной внутриартериальной химиотерапии и криогенного лечения опухолей головы и шеи. Организованные Александром Ильичом клиники опухолей головы и шеи продолжают успешно работать и по сей день.



Сегодня проф. А. И. Пачес работает ведущим научным сотрудником РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, является консультантом Московского городского клинического онкологического диспансера №1, председателем Московского онкологического научного общества, председателем Проблемной комиссии по опухолям головы и шеи РАМН и Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Под его руководством защищено 70 докторских и кандидатских диссертаций. Практическая и научная деятельность позволила подгото-

вить многочисленные высокопрофессиональные кадры для новых клиник России и вывести созданную им специальность на современный уровень. В рамках Проблемной комиссии разрабатываются рекомендации для онкологов по диагностике и лечению опухолей головы и шеи.

А. И. Пачесу присвоено звание «Заслуженный деятель науки России», он удостоен Государственной премии СССР за разработку криогенного метода лечения опухолей, премии АМН РФ им. Н. Н. Петрова за монографию «Рак щитовидной железы», награжден Орденом Почета. Александр Ильич — автор более 300 научных работ, 15 монографий и сборников. Уже 4 издания выдержал фундаментальный труд «Опухоли головы и шеи». В настоящее время готовится новый труд, в котором будет обобщен 50-летний опыт работы в специальности.

Александр Ильич и сегодня в строю. Он человек поразительного бескорыстия, самозабвенного служения медицине, вся жизнь которого укладывается в одну блоковскую строку «... и вечный бой, покой нам только снится». Его вторая пламенная страсть после хирургии — живопись. Свидетельством тому являются 13 персональных выставок в Москве.

Александр Ильич всем сердцем любит Россию, гордится, что воевал за освобождение Родины. Многочисленные друзья, коллеги и ученики поздравляют Александра Ильича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и счастья.

*Коллектив РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
Друзья, коллеги и ученики*

ПРОФЕССОР В. Ю. СЕЛЬЧУК (к 60-летию со дня рождения)

Владимир Юрьевич Сельчук родился 13 октября 1950 г. в с. Зеремля Житомирской области в семье служащих. В 1967 г. он поступил в Винницкий государственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова, который с отличием окончил в 1973 г.

В 1973—1974 гг. В. Ю. Сельчук проходил интернатуру по хирургии в Областной больнице г. Сумы, в 1974—1976 гг. работал ординатором хирургического отделения Сумского областного онкологического диспансера. В 1976—1979 гг. он учился в аспирантуре в Онкологическом научном центре АМН СССР, в 1980 г. защитил кандидатскую диссертацию «Рак желудка-кишечного тракта в аспекте первично-множественных злокачественных опухолей».

С 1979 по 1995 г. Владимир Юрьевич прошел путь от младшего научного сотрудника отделения абдоминальной онкологии до ученого секретаря НИИ клинической онкологии Онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. В 1995 г. он защитил докторскую диссертацию «Первично-множественные злокачественные новообразования (клиника, закономерности развития и лечение)». В 1996 г. В. Ю. Сельчук назначен на должность заместителя директора НИИ клинической онкологии ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по научной работе, с 2001 по 2007 г. был заместителем директора РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по научной и лечебной работе, с сентября 2007 г. является главным врачом клинических институтов РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В 2003 г. В. Ю. Сельчуку присвоено ученое звание профессора, а в 2007 г. — звание «Заслуженный деятель науки РФ».

Проф. В. Ю. Сельчук многое сделал для совершенствования диагностики и лечения злокачественных новообразований. Рак желудка, забрюшинные опухоли, опухоли надпочечников, злокачественные опухоли толстой кишки, рак молочной железы — далеко не полный перечень научных проблем, изучаемых под руководством В. Ю. Сельчука. В разные годы им были предложены отечественный антимикробный шовный материал для вмешательств по поводу рака желудка и толстой кишки, комбинированный нижнесрединный подвздошно-паховый доступ при тазовых забрюшинных опухолях, люмбофрено-ретроперитонеальный доступ для лечения опухолей надпочечников. На огромном клиническом материале проф. В. Ю. Сельчуком изучены особенности первично-множественных злокачественных новообразований, разработаны методы диагностики и оптимальные варианты лечения. С помощью методов молекулярной биологии, популяционной и медицинской генетики показано, что ведущую роль в развитии первично-множественных



опухолей играют генетические факторы. Исследование неэпителиальных опухолей ЖКТ позволило детально описать группу гастроинтестинальных стромальных опухолей, выявить механизмы их лекарственной устойчивости. Новое направление исследований проф. В. Ю. Сельчука связано с изучением роли иммунодефицитов в развитии метастатических злокачественных опухолей и злокачественных опухолей при СПИДе. Большое внимание В. Ю. Сельчук уделяет вопросам рационального питания онкологических больных. Проф. В. Ю. Сельчук — автор 250 научных работ,

5 монографий, обладатель 4 патентов.

Владимир Юрьевич уделяет огромное внимание подготовке научных и практических кадров. Вплоть до 2003 г. он совмещал основную работу с преподаванием на кафедре онкологии РМАПО в должности профессора. В 2003 г. им была организована кафедра онкологии Факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава, заведующим которой он является. Под руководством проф. В. Ю. Сельчука защищены 5 докторских и 8 кандидатских диссертаций.

Проф. В. Ю. Сельчук является членом руководящего совета Евразийской онкологической программы, председателем специализированного ученого совета по защите кандидатских диссертаций при РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, членом специализированного ученого совета по защите докторских диссертаций при МГМСУ Росздрава, членом редколлегии «Российского онкологического журнала» и украинского журнала «Новообразования», председателем организационного комитета Онкологического научного общества Москвы и Московской области. Много сил отдает Владимир Юрьевич работе в редколлегии журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», заместителем главного редактора которого он является.

Владимир Юрьевич — незаурядная личность, врач с большой буквы, высокоэрудированный профессионал, удивительным образом сочетающий в себе таланты клинициста, хирурга, исследователя, организатора и администратора. Его отличают доброе отношение к коллегам и больным, готовность прийти на помощь в любую минуту, высокая требовательность к себе. Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Юрьевича с 60-летним юбилеем и от всей души желают ему крепкого здоровья, счастья и новых профессиональных успехов.

*Коллектив РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
Редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
Друзья, коллеги и ученики*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Адрес редакции: 115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН».
Телефон редакции: +7-495-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru