

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, №4 (82)
Октябрь — декабрь 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 15.12.2010. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 6,1.
Тираж 3000 экз. Заказ № 619

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 4 (82)
October – December 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 15.12.2010. Format 60 × 90/8. Bulk 6.1 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 619

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. К. Валиев, В. Е. Каллистов, Э. Р. Мусаев, К. А. Борзов, Б. И. Долгушин, М. Д. Алиев*
МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- П. Г. Брюсов, А. И. Мелько, Э. А. Чаус, И. В. Названцев*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНЫХ РАСШИРЕННЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ 9
- О. М. Вотякова, Н. В. Любимова, Т. А. Турко, О. Ю. Якимович, И. Н. Когарко*
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ 16
- А. С. Зенюков, Т. Ф. Боровская, И. С. Стилиди, М. П. Никулин, Э. Х. Курпас, Т. В. Зенюкова, С. В. Беков, С. Б. Сагайдак*
ЭКСПРЕССИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-2 И -9 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ 23
- Л. Т. Мамедова, Н. И. Лазарева, Л. Ш. Усманова, В. В. Кузнецов*
ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО, КОМБИНИРОВАННОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА 31
- А. М. Мудунов*
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПОРАЖЕНИЕМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА 36
- В. Г. Поляков, Т. Л. Ушакова, А. М. Мудунов, М. А. Осипова, И. В. Глеков*
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАБДОМИОСАРКОМЫ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ 39
- А. В. Снеговой, Л. В. Манзюк*
ЭРИТРОПОЭТИНЫ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ 42
- ## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
- Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, И. И. Ситкин, А. И. Карселагзе, Ю. А. Аблицов, А. Ю. Аблицов, Ю. В. Лобода, О. В. Ремизов, Т. Р. Алексеева, В. А. Горбунова, Н. Л. Волова*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА 46
- Б. А. Кагашев, Л. И. Астафьева, Л. В. Шишкина, Д. Л. Ротин*
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КАРЦИНОМЫ ГИПОФИЗА 52

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Аслан Камрагдинович Валиев¹, Владимир Евгеньевич Каллистов²,
Эльмар Расимович Мусаев³, Кирилл Александрович Борзов⁴,
Борис Иванович Долгушин⁵, Мамед Джавадович Алиев⁶

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА

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

² К. м. н., заведующий, онкологическое отделение ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

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

⁴ Аспирант, отделение вертебральной хирургии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий, отдел лучевой диагностики
и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ Д. м. н., профессор, академик РАМН, заместитель директора по научной и лечебной работе
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, директор НИИ детской онкологии и гематологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 18,
ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, отделение онкологии,
Каллистов Владимир Евгеньевич; e-mail: vek@cch.pmc.ru

Позвоночник — наиболее частая локализация костных метастазов в скелете. В структуре опухолей позвоночника почти 96% составляют метастатические новообразования. Единственным точным методом диагностики опухолевого поражения позвоночника является морфологическая верификация. Данная методика получила широкое применение и распространение с появлением компьютерной томографии. Положительные результаты биопсии варьируют от 50 до 95%, что в ряде случаев может быть приближено к результатам, полученным при открытой биопсии. Анализ выполненных биопсий позвонков у 914 пациентов за период с 1999 по 2009 г. позволил выявить, что при правильной технике выполнения чрескожной биопсии и адекватной навигации положительные результаты могут быть получены у 93% больных. Чрескожная вертебропластика — современный эффективный метод лечения, позволяющий в короткие сроки восстановить опорную функцию позвоночного столба, тем самым уменьшить болевой синдром у пациентов с опухолевым поражением позвоночника. Особенности метода являются малая инвазивность, отсутствие пред- и послеоперационного периода, высокая эффективность, составляющая 85—96% при минимальном количестве осложнений — 2—10%.

Ключевые слова: метастазы в костях, вертебропластика.

Метастатические опухоли скелета — наиболее частые злокачественные новообразования, поражающие кост-

ную систему у 10—30% всех онкологических больных [1; 2], при этом чаще всего костные метастазы возникают у позвоночника [3]. В структуре опухолей позвоночника почти 96% составляют метастатические новообразования.

Единственный точный метод диагностики опухолевого поражения позвоночника — морфологическая ве-

рификация, которая позволяет определить прогноз и основную тактику лечения этих пациентов. Получение морфологического материала на дооперационном этапе возможно с помощью малоинвазивной чрескожной биопсии (ЧКБ) позвоночника.

Первые результаты успешно выполненной биопсии позвоночника были опубликованы в 1930 г. Н. Е. Martin и Е. В. Ellis. В 1932 г. R. C. Robertson и R. P. Ball стали активно применять ЧКБ в диагностике опухолевого поражения позвоночника. Данные об успешно выполненных 15 биопсиях были опубликованы в 1935 г. Первая работа об успешно выполненной трепанобиопсии позвоночника под контролем рентгеноскопии появилась в 1941 г. Широкое применение и распространение данная методика получила с появлением компьютерной томографии. Положительные результаты биопсии варьируют от 50 до 95%, что в ряде случаев может быть сопоставимо с результатами, полученными при открытой биопсии. Результаты ЧКБ позвоночника зависят от характера костно-деструктивного процесса. По данным литературы, при пластических поражениях отрицательные результаты получаются у 35% пациентов, при литических метастазах — у 15%. Это связано с тем, что при пластическом характере поражения сложнее получить адекватный материал для верификации.

Н. Herkowitz и соавт. определили следующие показания к чрескожной пункционной биопсии позвоночника:

- 1) очаг деструкции позвоночника при неизвестной природе опухоли или очаг, не меняющийся под действием консервативного лечения;
- 2) персистирующий или усиливающийся болевой синдром в компримированном позвонке;
- 3) ухудшение качества жизни или усиление болей при болезни Педжета позвоночника.

В настоящее время ЧКБ входит в стандартный план обследования пациентов с опухолевым поражением позвоночника или с подозрением на патологический процесс.

Анализ выполненных биопсий позвонков у 914 пациентов за период с 1999 по 2009 г. позволил выявить, что при правильной технике выполнения ЧКБ и адекватной навигации положительные результаты могут быть получены у 93% больных.

Известно, что основными целями лечения больных с опухолевым поражением позвоночника являются [4; 5]:

- уменьшение болевого синдрома;
- восстановление неврологического дефицита;
- осуществление локального контроля над опухолевым ростом;
- восстановление стабильности в пораженном сегменте.

При анализе результатов лечения группы больных с метастатическим поражением позвоночника (данные Канцер-регистра Онтарио) выявлено, что форма первичной опухоли и степень диссеминации влияют на ожидаемую продолжительность жизни пациентов и не влияют на функциональные результаты лечения [6]. Аналогичную зависимость между ожидаемой продолжительностью жизни и типом первичной опухоли выявили и другие авторы [7]. J. L. Abraham на основании клинического анализа результатов лечения 60 пациентов с метастатическим поражением позвоночника выявила,

что единственным фактором, достоверно влияющим на ожидаемую продолжительность жизни больных, является тип первичной опухоли [8]. У пациентов с метастазами рака легкого и рака желудочно-кишечного тракта средняя продолжительность жизни составила 2,1 и 0,6 мес соответственно, в группе с метастазами рака молочной железы — 3,1 мес, в группе больных с метастазами рака мочевого тракта — 4,6 мес. Общая средняя выживаемость больных с метастатическим поражением позвоночника составила 4,6 мес [8].

По данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, общая средняя продолжительность жизни в группе больных с метастатическим поражением позвоночника составила 6 мес. При сравнении 2 групп больных с солитарными и множественными костными и висцеральными поражениями оказалось, что продолжительность жизни в группе пациентов с множественными костными метастазами составила 8,8 мес, в то время как при солитарных метастазах — 9,4 мес. Средняя продолжительность жизни при множественных и солитарных висцеральных метастазах составила 6 и 9,1 мес соответственно.

При анализе результатов лечения больных по нозологическим группам было выявлено, что средняя продолжительность жизни больных с метастазами рака почки составила 9,1 мес, у пациенток с метастазами рака молочной железы — 13,2 мес, в группе больных с метастазами рака легкого — 2,1 мес, у больных с метастазами рака предстательной железы — 14,7 мес, у пациентов с метастатическим поражением позвоночника из невыявленного первичного очага — 7,8 мес [4].

С появлением современных диагностических технологий, новых лекарственных препаратов и внедрением в хирургическую практику обширных вмешательств, позволяющих радикально удалить опухоль, увеличилась продолжительность жизни пациентов. Таким образом, увеличилось число больных, доживающих до генерализации заболевания и появления отдаленных метастазов, в том числе в позвоночнике. Появление скрининговых программ также увеличило процент пациентов с выявленным метастатическим поражением позвоночника. С учетом увеличившегося числа пациентов возросла актуальность проблемы своевременной диагностики и оптимального алгоритма лечения этого сложного контингента больных.

В связи с тем что в структуре опухолей позвоночника все больше преобладают диссеминированные формы с множественным метастатическим поражением, становится все больше пациентов, которым из-за значительной распространенности заболевания и короткой ожидаемой продолжительности жизни нецелесообразно выполнение обширных хирургических вмешательств, а возможно только минимально инвазивное лечение, позволяющее с наименьшей хирургической травмой улучшить состояние больного. Одним из таких методов является чрескожная вертебропластика (ЧКВП).

ЧКВП — современный эффективный метод лечения, позволяющий в короткие сроки восстановить опорную функцию позвоночного столба, тем самым уменьшить болевой синдром у пациентов с опухолевым поражением позвоночника. Особенности метода являются: малая инвазивность, отсутствие пред- и послеоперацион-

ного периода, высокая эффективность, составляющая 85—96% при минимальном количестве осложнений (2—10%) [4; 9—11].

Впервые результаты применения вертебропластики у больных с метастатическим поражением описаны в 1989 г. С. Larpas и Р. Kaemmerlen представили результаты лечения в виде уменьшения болевого синдрома у 80% больных после вертебропластики, причем развитие анальгетического эффекта было отмечено в первые 48 ч после процедуры [12]. Основными и принципиальными показаниями к проведению ЧКВП являются болевой синдром (клинические показания) и угроза патологического перелома или патологический перелом позвонка, вызванные остеолитическим поражением (рентгенологические показания).

Для онкологических больных с поражением позвоночника одними из ключевых моментов, определяющих стратегию и тактику лечения, являются:

- морфологическая форма опухоли;
- чувствительность ее к специальному консервативному лечению;
- степень диссеминации заболевания и ожидаемая продолжительность жизни пациента.

Поэтому для пациентов с опухолевым поражением позвоночника помимо клинических и рентгенологических факторов необходимо при выборе показаний к ЧКВП лечения учитывать и онкологический статус пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ВЕРТЕБРОПЛАСТИКЕ

Проблема лечения болевого синдрома наиболее актуальна в современной онкологии, так как самой частой жалобой всех онкологических больных является болевой синдром той или иной локализации либо степени выраженности. У 30—38% больных болевой синдром служит первым клиническим проявлением онкологического заболевания [5; 13].

Клиническая симптоматика опухолевого поражения позвоночника разнообразна. Это прежде всего вызвано различными уровнями поражения, локализацией и морфологической формой опухоли, расположением опухолевого процесса в позвонке (экстра-, интрадурально).

У 83—96% онкологических больных с поражением позвоночника боль в спине является первым и ведущим клиническим симптомом [4; 14]. По данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина, у пациентов с метастатическим поражением позвоночника болевой синдром как первое проявление заболевания наблюдался в 39% случаев [5].

Болевой синдром, как правило, предшествует клинической картине компрессии спинного мозга; при этом средний интервал между появлением боли и развитием неврологических нарушений составляет от 7 до 26 нед [14].

Продолжительность болевого синдрома до развития неврологической симптоматики зависит от степени злокачественности опухоли и скорости опухолевого роста, а также от характера деструкции: пластической или литической, быстрее приводящей к риску возникновения патологического перелома позвонка. Наименьшая продолжительность болевого синдрома при метастатическом

раке легкого или почки, наибольшая — при раке молочной и предстательной железы [15].

Кроме того, важна временная характеристика болевого синдрома, так как ночные боли, как правило, чаще возникают при опухолевом поражении. Боли неопластической природы носят постепенно нарастающий характер, не связанный с физической нагрузкой [15; 16].

Оценка длительности болей в спине очень важна, так как у больных с продолжительностью болевого синдрома менее 4 нед анальгетический эффект от вертебропластики минимальный [11].

Интенсивность болевого синдрома может носить различный характер: от минимальных болей, не требующих применения каких-либо лекарственных препаратов, до выраженного болевого синдрома, приковывающего пациентов к постели и обуславливающего необходимость системного приема сильнействующих анальгетиков.

Многоуровневое поражение позвоночника и множественные компрессионные переломы позвонков у пациентов с остеопорозом встречаются в 77% случаев [10]. Многоуровневое поражение позвоночника встречается у 10—38% онкологических больных [17; 18]. При многоуровневом поражении укрепление позвонка лишь на одном уровне малоэффективно. В таком случае требуется манипуляция на нескольких уровнях поражения, выбор которых зависит от клинических проявлений и рентгенологической картины. Раньше считалось, что за одно вмешательство возможно заполнение не более трех уровней из-за риска развития жировой эмболии. В настоящее время имеются работы, в которых приводятся данные о заполнении 5—7 уровней одновременно [10]. В таких случаях рекомендуется вводить небольшое количество цемента (1—3 мл) для снижения риска развития возможных осложнений [10].

При многоуровневом поражении также актуальна проблема перелома смежных позвонков, возникающего после вертебропластики. Причина перелома сложна и состоит из нескольких факторов:

- диффузный характер поражения позвонков;
- значительное увеличение прилагающихся сил к смежному позвонку после вертебропластики;
- увеличение активности пациентов.

При соблюдении больными с множественным поражением позвоночника ряда условий после операции риск возникновения патологических переломов смежных позвонков снижается. К данным условиям относятся ношение корсета в послеоперационном периоде, снижение физической нагрузки, исключение наклонов туловища, сгибательных и ротационных движений. При соблюдении всех этих условий частота переломов не превышает 8% [10].

Считается, что при попадании цемента в межпозвоночный диск частота возникновения патологического перелома в прилежащем позвонке значительно увеличивается. Т. S. Keller и соавт. отметили, что у пожилых пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани патологические переломы смежных позвонков могут происходить под влиянием физиологических нагрузок, без травмирующего воздействия [19]. М. М. Кауапја и соавт. на основании результатов исследования аутопсированных позвонков выявили, что мак-

симальная нагрузка на переднюю кортикальную пластинку позвонка находится на вершине кифотической деформации позвоночного столба. При возникновении патологического клиновидного перелома происходит значительное увеличение компрессирующей нагрузки на вышележащий позвонок, в котором соответственно значительно увеличивается риск патологического перелома [20]. R. Hasselius и соавт. на основании клинического наблюдения за группой из 598 больных с патологическими переломами позвонков выявили, что в группе пациентов, не получавших лечение по поводу патологических переломов, риск перелома смежных позвонков увеличивался на 20% [21—23].

Данные литературы об увеличении числа патологических переломов смежных позвонков после вертебропластики противоречивы. F. Grados и соавт. утверждают, что выполнение вертебропластики увеличивает частоту переломов на смежных уровнях на 52% [24]. A. Urrin и соавт. отметили в своем исследовании, что частота переломов увеличивается лишь на 12%, причем только $\frac{2}{3}$ из них на смежных к укрепленному позвонку уровнях [25]. J. S. Naughton и соавт. при сравнении 2 групп пациентов с остеопорозом выявили, что у больных, которым была выполнена кифопластика, частота переломов составила 11,25% (у 80 пациентов 9 переломов), а во второй группе больных с индуцированным стероидным остеопорозом, которым не производилась вертебро- или кифопластика, частота переломов составила 48,6% (у 35 больных 17 переломов) [26].

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К ВЕРТЕБРОПЛАСТИКЕ

Рентгенологические показания и противопоказания к ЧКВП определяются следующими факторами:

- характер деструкции костной ткани: пластическая, литическая или смешанная;
- преимущественное расположение деструкции в позвонке: тело, суставной аппарат, дугоотростчатый комплекс;
- наличие обширных кортикальных дефектов, особенно задней стенки;
- компрессия тела позвонка (патологические компрессионные переломы, «vertebra plana»);
- степень и характер компрессии спинного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЧКВП

Абсолютными противопоказаниями к проведению процедуры является эпидуральный абсцесс или остеомиелит. Вертебропластика у больных с коагулопатиями должна проводиться после коррекции нарушений свертывающей системы крови.

Выполнение вмешательства при более чем 70% снижении высоты тела позвонка связано с техническими сложностями при проведении иглы, а часто из-за этого невозможно достичь оптимального расположения иглы в теле позвонка.

J. P. O'Brien и соавт. при укреплении позвонка бипедикулярным доступом у 5 больных получили значительное снижение интенсивности болевого синдрома в группе из 6 пациентов со сниженной высотой тела на 65—70%. Среднее количество введенного цемента соста-

вило 5,2 мл при максимально латеральном расположении иглы в теле позвонка [27].

Однако приведенные результаты не позволяют полностью предположить высокую эффективность вертебропластики у больных со значительным снижением высоты тела позвонка (более 50%), так как возникающую при этом кифотическую деформацию позвоночного столба часто можно исправить только в ходе открытого хирургического вмешательства. Чрескожное введение полиметилметакрилата в таких ситуациях позволяет только частично стабилизировать нестабильный патологический перелом, за счет чего возможно некоторое снижение болевого синдрома. По данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина, эффективность ЧКВП в виде снижения болевого синдрома у пациентов со значительной кифотической деформацией позвонка (снижение высоты тела более чем на 50%) составляет около 53%.

Чрескожное укрепление позвонка костным цементом у молодых пациентов при травматических компрессионных переломах и нормальной минеральной плотности костной ткани нежелательно, так как до сих пор исследования по оценке отдаленных результатов лечения таких больных с помощью ЧКВП не проводились.

Радикулопатия не является противопоказанием к вертебропластике. Перед проведением процедуры пациенты должны быть предупреждены о том, что клинические проявления могут не ослабевать, а в ряде случаев даже усилиться после вертебропластики. Стеноз позвоночного канала мягкотканым компонентом опухоли в ряде случаев является относительным, а в ряде случаев служит абсолютным противопоказанием к вертебропластике. Ряд авторов отмечают, что при стенозе позвоночного канала более чем на 25% процедура противопоказана.

Основными показаниями в выборе показаний у этих пациентов являются наличие или отсутствие клинических проявлений компрессионного синдрома до вертебропластики, а также морфологическая форма опухоли и ее чувствительность к специальному лечению.

При опухолях, чувствительных к химиолучевой терапии, выполнение ЧКВП с компримированным дуральным мешком возможно с последующим проведением химиолучевого лечения, на фоне которого уменьшаются размеры мягкотканного компонента и соответственно выраженность болевого синдрома или неврологической симптоматики.

Таким образом, у пациентов с компрессией дурального мешка с минимальными проявлениями компрессионного синдрома в случае чувствительной к химиолучевому лечению опухоли ЧКВП возможна [6].

Дефекты задней стенки позвонка, как правило, проявляются у пациентов с опухолевым поражением позвоночника и отсутствуют у больных с остеопорозом. Значительный дефект задней стенки увеличивает риск вентральной эпидуральной экстравазации цемента. Риск возникновения данных осложнений у пациентов с метастатическим поражением позвоночника значительно выше, чем при остеопорозе [9; 12; 28].

Вертебропластика при остеобластическом поражении позвоночника, как правило, малоэффективна, хотя ряд авторов отмечают положительные результаты лече-

ния в виде уменьшения выраженности болевого синдрома у 35—55%

Диффузный болевой синдром в спине, вызванный опухолевым поражением позвоночника, также является относительным противопоказанием к проведению ЧКВП.

Относительным противопоказанием к вертебропластике служат острые взрывные переломы позвонков и невозможность пациента лежать на животе.

Лечение болевого синдрома у онкологических пациентов — одна из наиболее важных проблем современной онкологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЧКБ позвоночника — малонивазивный и эффективный способ преоперационной диагностики опухолевого поражения позвоночника, позволяющий верифицировать поражение у 93% больных.

ЧКВП современный метод лечения болевого синдрома у пациентов с поражением позвоночника. При правильно выбранных показаниях эффективность этого метода лечения достаточно высока: 82—97%, а частота развития осложнений минимальна — 2—10% (по данным различных авторов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoll B. A., Parbhoo S. Bone Metastasis: Monitoring and Treatment. — New York: Raven Press, 1983.
2. Hage W. D., Aboulaia A. J., Aboulaia D. M. Incidence, location and diagnostic evaluation of metastatic bone disease // *Orthop. Clin. North. Am.* — 2000. — Vol. 31. — P. 515—528.
3. Wong D. A., Fornasier L., MacNab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the imposters // *Spine.* — 1990. — Vol. 15. — P. 1—4.
4. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости / Алиев М. Д., Тепляков В. В., Каллистов В. Е., Валиев А. К., Карпенко В. Ю., Трапезников Н. Н. // *Практическая онкология: избранные лекции.* — С-Пб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 738—748.
5. Каллистов В. Е. Метастатические опухоли позвоночника (клиника, диагностика, лечение): Дис... канд. мед. наук. — 1999. — 121 с.
6. Loblaw D. A., Laperriere N. J., Mackillop W. J. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario // *Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 211—217.
7. Prognostic factors for survival in metastatic spinal cord compression: a retrospective study in a rehabilitation setting / Guo Y., Young B., Palmer J. L., Mun Y., Bruera E. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — Vol. — 82. — P. 665—668.
8. Abraham J. L. Assessment and Treatment of Patients With Malignant Spinal Cord Compression // *J. Support. Oncol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 377—401.
9. Gangi A., Dietermann J. L., Mortazavi R. CT-guided interventional procedures for pain management in the lumbosacral spine // *Radiographics.* — 1998. — Vol. 18, N 3. — P. 621—633.
10. Pain relief following percutaneous vertebroplasty: results of series of 283 consecutive patients treated in single institution / Ansel-

metti G. C., Corrao G., Monica P. D., Tartaglia V. // *Card. Vasc. Int. Radiol.* — 2007. — Vol. 30, N 3. — P. 441—447.

11. Валиев А. К. Вертебропластика в лечении больных с опухолевым поражением позвоночника: Дис... канд. мед. наук. — 2006. — 127 с.

12. Kaemmerlen P., Thiesse P., Jonas P. Percutaneous injection of orthopedic cement in metastatic vertebral lesions [letter] // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321, N 2. — P. 121.

13. Slatkin N. Cancer-Related Pain and its Pharmacologic Management in the Patients With Bone Metastasis // *J. Support. Oncol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 15—21.

14. Schiff D. Spinal cord compression // *Neurol. Clin.* — 2003. — Vol. 21. — P. 67—86.

15. Walker D. H., Mummaneni P., Roger G. E. Jr. Infected vertebroplasty: report of two cases and review of the literature // *Neurosurg. Focus.* — 2004. — P. 17.

16. Riley L. K., Franklin C. L. Tyzzer's disease, rat, mouse, and hamster / *Monographs on Pathology of Laboratory Animals: Digestive System.* — 1997.

17. Ruff R. L., Lanska D. J. Epidural metastases in prospectively evaluated veterans with cancer and back pain // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63. — P. 2234—2241.

18. O'Rourke R. L., George C. B., Redmond J. Spinal computed tomography and computed tomographic metrizamide myelography in the early diagnosis of metastatic disease // *J. Clin. Oncol.* — 1986. — Vol. 4. — P. 576—583.

19. Keller T. S., Harrison D. E., Colloca C. J. Prediction of osteoporotic spinal deformity // *Spine.* — 2003. — Vol. 28. — P. 455—462.

20. Kayanja M. M., Ferrara L. A., Lieberman I. H. Distribution of anterior cortical shear strain after a thoracic wedge compression fracture // *Spine J.* — 2004.

21. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study / Hasseriuss R., Karlsson M. K., Nilsson B. E., Redlund-Johnell I., Johnell O. // *Osteoporos. Int.* — 2003. — Vol. 14, N 1. — P. 61—68.

22. Lindsay R., Silverman S. L., Cooper C. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 320—323.

23. Silverman S. L. The clinical consequences of vertebral compression fracture // *Bone.* — 1992. — Vol. 13. — P. 27—31.

24. Grados F., Depriester C., Cayrolle G. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty // *Rheumatology (Oxford).* — 2000. — Vol. 39. — P. 1410—1414.

25. Uppin A. A., Hirsch J. A., Centenera L. V. Occurrence of new vertebral body fracture after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis // *Radiology.* — 2003. — Vol. 226. — P. 119—124.

26. Harrop J. S., Prpa B., Reinhardt M. K. Primary and Secondary Osteoporosis' Incidence of Subsequent Vertebral Compression Fractures After Kyphoplasty // *Spine.* — 2004. — Vol. 29. — P. 2120—2125.

27. O'Brien J. P., Sims J. T., Evans A. J. Vertebroplasty in patients with severe vertebral compression fractures: a technical report // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000. — Vol. 21, N 8. — P. 1555—1558.

28. Deramond H., Depriester C., Galibert P. Percutaneous vertebroplasty with polymethyl methacrylate. Technique, indications and results // *Radiol. Clin. North. Am.* — 1998. — Vol. 36, N 3. — P. 533—546.

Поступила 12.11.2010

*Aslan Kamraddinovich Valiyev¹, Vladimir Evgenievich Kallistov²,
Elmar Rasimovich Musayev³, Kirill Alexandrovich Borzov⁴,
Boris Ivanovich Dolgushin⁵, Mamed Djavadovich Aliyev⁶*

LOW INVASIVE APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SPINAL METASTASES

¹ MD, PhD, Researcher, Vertebral Surgery Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

² MD, PhD, Head, Cancer Department, CCH with Outpatient Clinic, RF President's Administrative Department
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, 121359, Russian Federation)

³ MD, PhD, Head, Vertebral Surgery Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁴ Postgraduate Student, Vertebral Surgery Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Associate Member of RAMS, Professor, Head, Department of Diagnostic Imaging and Interventional
Radiology, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁶ Academician of RAMS, Deputy Director for Research and Treatment Activities, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
Director, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

Address for Correspondence: Kallistov Vladimir Evgenievich, CCH with Outpatient Clinic, RF President's
Administrative Department, 15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, 121359, Russian Federation;
e-mail: vek@cch.pmc.ru

Spine is the most common site of bone metastases. Metastatic disease accounts for about 95% of all spinal tumors. Morphologic verification is the only accurate approach for the diagnosis of spinal tumors. This approach became very common with advent of computed tomography. Positive biopsies range from 50 to 95% which is similar to open biopsy testing. Analysis of vertebral biopsies from 914 patients made during 1999 through 2009 demonstrated that correct technology of transcutaneous biopsy and adequate navigation provided positive results in 93% of patients. Transcutaneous vertebroplasty is an up-to-date effective treatment ensuring recovery of spine support function after a short interval and pain relief in patients with spinal tumors. This approach is low-invasive, free from pre- and postoperative period, highly effective (85 to 96%) and has low morbidity (2 to 10%).

Key words: bone metastases, vertebroplasty.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Павел Георгиевич Брюсов¹, Андрей Иванович Мелько²,
Зоя Александровна Чаус³, Игорь Викторович Названцев⁴*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНЫХ РАСШИРЕННЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ

¹ Д. м. н., профессор, кафедра хирургии с курсом онкологии ГИУВ МО РФ (105094, г. Москва, Госпитальная пл., г. 3)

² Д. м. н., доцент, кафедра хирургии с курсом онкологии ГИУВ МО РФ (105094, г. Москва, Госпитальная пл., г. 3)

³ Аспирант, кафедра хирургии с курсом онкологии ГИУВ МО РФ (105094, г. Москва, Госпитальная пл., г. 3)

⁴ Заведующий, отделение гинекологии ГВКГ им. Н. Н. Бурденко МО РФ (105094, г. Москва, Госпитальная пл., г. 3)

Адрес для переписки: 107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, кафедра хирургии с курсом онкологии, Чаус Зоя Александровна; e-mail: zajacch@mail.ru

Цель работы состояла в оценке эффективности и частоты развития осложнений при повторных расширенных циторедуктивных операциях с аргоноплазменной коагуляцией метастазов опухоли по брюшине у больных с рецидивом рака яичников. В исследование включены 57 больных, оперированных по поводу рецидива рака яичников в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко МО РФ в период с 1996 г. по апрель 2010 г. Исследуемую группу составили больные (n = 21), которым выполнены повторные циторедуктивные операции с парааортально-тазовой лимфаденэктомией и аргоноплазменной коагуляцией метастазов опухоли по брюшине (аргоноплазменная коагуляция). В контрольной группе было 36 больных. Трехлетняя выживаемость больных без прогрессии опухоли после повторных циторедуктивных операций с парааортально-тазовой лимфаденэктомией и использованием аргоноплазменной коагуляции достигала 24%, медиана продолжительности жизни 18 мес. В группе контроля эти показатели составили 18 и 10 мес соответственно. Медиана общей продолжительности жизни в группе комбинированного лечения с лимфаденэктомией и использованием аргоноплазменной коагуляции составила 40 мес, в контрольной группе больных — 38 мес.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, лимфаденэктомия.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями яичников остается высокой и занимает третье место в структуре онкогинекологической патологии [1]. Несмотря на внедрение современных методов лечения, летальность при раке яичников (РЯ) стоит на первом месте в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний [2]. На первом году жизни от момента установления диагноза умирают 27,4% больных [3]. Основной

причиной летальных исходов является рецидив заболевания [4]. Наиболее часто при рецидиве заболевания метастазами опухоли поражаются брюшина и лимфатические узлы [5].

Для лечения рецидивов злокачественных опухолей яичников применяются различные методы [6; 7]. В большинстве исследований было продемонстрировано, что выполнение повторных циторедуктивных операций статистически значимо увеличивает выживаемость больных рецидивным РЯ [8—10]. Наибольшее значение в прогнозе лечения придается размерам остаточной опухоли и ее чувствительности к химиотерапии [11—13].

© Брюсов П. Г., Мелько А. И., Чаус З. А., Названцев И. В., 2010

УДК 618.11-006.6-089.168.7:616.423-089

Общая выживаемость больных была значительно выше при выполнении полной циторедуктивной операции с минимальными размерами резидуальной опухоли [14]. Это положение подтверждено и в других исследованиях [7; 15].

В связи с наиболее частым поражением метастазами опухоли брюшины и лимфатических узлов при рецидиве РЯ целью работы явилась оценка эффективности и частоты развития осложнений после повторных расширенных циторедуктивных операций с аргонеплазменной коагуляцией (АПК) метастазов опухоли по брюшине у больных рецидивом РЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 57 больных, оперированных по поводу рецидива РЯ в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко в период с 1996 г. по апрель 2010 г. Исследуемую группу составили больные ($n = 21$), которым выполнены повторные циторедуктивные операции с парааортально-тазовой лимфаденэктомией и АПК метастазов опухоли по брюшине в период с 2007 г. по апрель 2010 г. В контрольной группе было 36 больных, которым в период с 1996 по 2008 г. выполняли повторные циторедуктивные операции. Распределение больных с рецидивом РЯ в зависимости от объема хирургического вмешательства в составе комбинированного лечения представлены в табл. 1—3.

В группе женщин, которым выполнялась тазовая и парааортальная лимфаденэктомия с АПК (исследуемая группа), было 7 (33,3%) больных с I—II стадией заболевания и 14 (66,7%) с III—IV стадией. В этой группе в качестве химиотерапии первой линии применялись препараты платины с циклофосфаном у 10 (48,0%) больных, с таксанами — у 11 (52,0%) в количестве 6 циклов. Платиночувствительными были 13 (61,9%) женщин, платинорезистентными — 8 (38,1). Статус ECOG 0—1 был у 18 (85,7%) больных, ECOG 2—4 — у 3 (14,3%). При гистологической верификации опухоли серозная аденокарцинома выявлена у 17 (81,0%) пациенток, муцинозная — у 2 (9,5%), мезонефроидная — у 2 (9,5%). Дифференцировка опухоли G1 верифицирована у 2 (9,5%) больных, G2 — у 9 (42,8%), G3 — у 10 (47,7%). Рецидив опухоли в малом тазу и брюшной полости без отдаленных метастазов диагностирован у 4 (19,1%) и 9 (42,8%) обследованных пациенток соответственно. Отдаленные метастазы выявлены у 8 (38,1%) женщин: в плевре — у 4 (19,1%), печени — у одной (4,8%), селезенке — у 3 (14,3%).

В этой группе в составе повторной циторедуктивной операции у 12 (57,1%) пациенток выполнены хирургические вмешательства на органах брюшной полости: резекция толстой кишки с наложением межкишечного анастомоза — у 2 (9,6%); резекция толстой кишки с наложением межкишечного анастомоза, спленэктомией и холецистэктомией — у одной (4,8%); резекция толстой кишки с наложением межкишечного анастомоза, спленэктомией и аппендэктомией — у одной (4,8%); резекция толстой кишки с наложением межкишечного анастомоза и аппендэктомией — у 2 (9,6%); резекция диафрагмы и аппендэктомия — у одной (4,8%); спленэктомия и аппендэктомия — у одной (4,8%); спленэктомия — у одной (4,8%); аппендэктомия — у 3 (14,3%).

Цитостатическая терапия рецидива заболевания проведена платиносодержащими режимами с циклофосфа-

мидом 6 (28,6%) больным, платиносодержащими схемами с таксанами — 10 (47,6%), гемцитабином — 2 (9,5%), липосомальным доксорубицином — 3 (14,3%).

Введение цитостатиков по схемам СР/СС осуществляли в следующих дозировках: цисплатин 75—100 мг/м² или карбоплатин АUC = 5 с циклофосфамидом 750 мг/м² внутривенно. Больным, лечившимся по схеме САР, дополнительно вводили доксорубицин 50 мг/м² внутривенно. При платинотаксаносодержащих режимах применяли паклитаксел и доцетаксел: паклитаксел 175 мг/м² 3-часовая инфузия или доцетаксел 75 мг/м² часовая инфузия с цисплатином 75—100 мг/м² или карбоплатином АUC = 5. Премедикацию при использовании паклитаксела выполняли по стандартной методике: дексаметазон 20 мг внутримышечно за 12 и 6 ч до введения, димедрол 1% 5 мл и ранитидин 50 мг внутривенно капельно перед введением цитостатика; для доцетаксела применяли следующую стандартную премедикацию — дексаметазон 8 мг внутримышечно 2 раза за сутки до введения цитостатиков и в течение 3 дней после инфузии. Гемцитабин вводили 1000 мг/м² с интервалом 1 раз в неделю. Липосомальный доксорубицин применяли в дозе 60 мг/м².

В группе больных, у которых не применялась парааортально-тазовая лимфаденэктомия с АПК (контрольная группа), было 9 (25,0%) больных с I—II стадией заболевания и 27 (75,0%) с III—IV стадией. В этой группе в качестве химиотерапии первой линии применяли препараты платины с циклофосфамидом у 14 (39,0%) больных, с таксанами — у 22 (61,0%) в количестве 6 циклов. Платиночувствительными были 25 (69,4%) больных, платинорезистентными — 11 (30,6). Статус ECOG 0—1 был у 31 (86,1%) женщины, ECOG 2—4 — у 5 (13,9%). При гистологической верификации опухоли серозная аденокарцинома выявлена у 22 (61,1%) пациенток, муцинозная — у 8 (22,2%), эндометриоидная — у 3 (8,3%), мезонефроидная — у 3 (8,3%). Дифференцировка опухоли G1 верифицирована у 8 (22,2%) больных, G2 — у 7 (19,5%), G3 — у 21 (58,3%). Рецидив опухоли в малом тазу и брюшной полости без отдаленных метастазов диагностирован у 6 (16,7%) и 23 (63,9%) обследованных пациенток соответственно. Отдаленные метастазы выявлены у 7 (19,4%) больных: в плевре — у одной (2,8%), в печени — у 4 (11,4%), в плевре и печени — у одной (2,8%), в брюшной стенке — у одной (2,8%).

В этой группе в составе повторной циторедуктивной операции у 23 (63,8%) женщин выполнены хирургические вмешательства на органах брюшной полости: у 18 (50,0%) — резекция толстой кишки с наложением межкишечного анастомоза; у 3 (8,3%) — резекция толстой кишки с формированием колостомы; у одной (2,8%) — резекция печени; у одной (2,8%) — аппендэктомия. Цитостатическая терапия рецидива заболевания проведена 33 больным (так как 3 пациентки умерли в послеоперационном периоде): платиносодержащими схемами с циклофосфамидом — 19 (57,6%) больным, платиносодержащими схемами с таксанами — 12 (36,4%), гемцитабином — 2 (6,0%).

Статистическую обработку данных проводили непараметрическими методами с расчетом средних и относительных величин. Выживаемость больных определяли с помощью построения модели Каплана—Майера. Для определения различий между несвязанными группами

Таблица 1

Распределение сравниваемых групп больных с рецидивом РЯ при различных объемах хирургического лечения

| Признак | Расширенные операции с АПК (n = 21) | | Контрольная группа (n = 36) | | p | Критерий | |
|--|-------------------------------------|------|-----------------------------|------|------|----------|--|
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| Стадия по FIGO | | | | | | | |
| I—II | 7 | 33,3 | 9 | 25,0 | 0,56 | Фишера | |
| III—IV | 14 | 66,7 | 27 | 75,0 | | | |
| Комбинированное лечение | 21 | 100 | 36 | 100 | 1,0 | | |
| Химиотерапия первой линии | | | | | | | |
| карбоплатин/цисплатин + циклофосфан | 10 | 48,0 | 14 | 39,0 | 0,6 | | |
| карбоплатин/цисплатин + таксаны | 11 | 52,0 | 22 | 61,0 | | | |
| Платиночувствительность | | | | | | | |
| чувствительны | 8 | 38,1 | 11 | 30,6 | 0,6 | | |
| резистентны | 13 | 61,9 | 25 | 69,4 | | | |
| Статус ECOG | | | | | | | |
| 0—1 | 18 | 85,7 | 31 | 86,1 | 1,0 | | |
| 2—4 | 3 | 14,3 | 5 | 13,9 | | | |
| Гистологический тип опухоли | | | | | | | |
| серозная аденокарцинома | 17 | 81,0 | 22 | 61,2 | 0,3 | | |
| муцинозная аденокарцинома | 2 | 9,5 | 8 | 22,2 | | | |
| эндометриоидная аденокарцинома | 0 | 0,0 | 3 | 8,3 | | | |
| светлоклеточная аденокарцинома | 2 | 9,5 | 3 | 8,3 | | | |
| Степень дифференцировки опухоли | | | | | | | |
| G1 | 2 | 9,5 | 8 | 22,2 | 0,13 | | |
| G2 | 9 | 42,8 | 7 | 19,5 | | | |
| G3 | 10 | 47,8 | 21 | 58,3 | | | |
| Локализация рецидива | | | | | | | |
| малый таз | 4 | 19,1 | 6 | 16,7 | 0,24 | | |
| брюшная полость (без поражения паренхимы печени) | 9 | 42,8 | 23 | 22,8 | | | |
| отдаленные метастазы | 8 | 38,1 | 7 | 19,4 | | | |

Таблица 2

Распределение сравниваемых групп больных с рецидивом РЯ при различных объемах хирургического лечения

| Локализация отдаленных метастазов при рецидиве РЯ | Расширенные операции с АПК (n = 21) | | Контрольная группа (n = 36) | | p (критерий Фишера) |
|---|-------------------------------------|------|-----------------------------|------|---------------------|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Плевра | 4 | 19,1 | 1 | 2,8 | 0,06 |
| Печень | 1 | 4,8 | 4 | 11,4 | 0,64 |
| Плевра + печень | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 1,0 |
| Брюшная стенка | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 1,0 |
| Селезенка | 3 | 14,3 | 0 | 0,0 | 0,05 |

рассчитывали критерий χ^2 , точный двусторонний критерий Фишера и логранговый критерий. Критическим значением являлось $p = 0,05$ [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При гистологическом исследовании микропрепаратов метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у 11 (52,3%) больных: тазовых — у 4 (19,0%), параортальных — у 2 (9,5%), тазовых и параортальных — у 5 (23,8%).

При сравнении различных объемов хирургического лечения больных с рецидивом РЯ по критерию достижения оптимальной остаточной опухоли было выявлено, что наилучшие результаты достигаются при выполнении повторных циторедуктивных операций с параортально-тазовой лимфаденэктомией и использованием АПК.

В этой группе у 18 (85,7%) больных выполнены оптимальные циторедуктивные операции и у 3 (14,3%) — субоптимальные. При проведении повторных циторедуктивных хирургических вмешательств без параортально-тазовой лимфаденэктомии и АПК только 17 (47,2%) пациенткам выполнены оптимальные операции и 19 (52,8%) — субоптимальные ($p = 0,005$). Оптимальность операции определяли согласно критериям Международного консенсуса по РЯ (1998) и GOG. Операцию расценивали как оптимальную при остаточной опухоли 1 см и менее, как субоптимальную — при остаточной опухоли более 1 см [17; 18].

В результате преобладания больных с оптимально выполненными операциями в исследуемой группе 3-летняя выживаемость без прогрессирования опухоли и медиана продолжительности жизни этих больных были статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Трехлетняя выживаемость больных без прогрессирования опухоли после повторных циторедуктивных операций с параортально-тазовой лимфаденэктомией и использованием АПК достигала 24%, медиана продолжительности жизни — 18 мес. В группе контроля эти показатели составили 18% и 10 мес соответственно (рис. 1).

Медиана общей продолжительности жизни в группе комбинированного лечения с лимфаденэктомией и АПК

метастазов опухоли по брюшине составила 40 мес, в контрольной группе — 38 мес (рис. 2).

В связи с расширением объема хирургического вмешательства послеоперационный период в группе больных после лимфаденэктомии с АПК протекал тяжелее и осложнился у 13 (62,0%) женщин (табл. 4). Однако эти осложнения не влияли на выживаемость — летальных исходов не было. В контрольной группе послеоперационные осложнения диагностированы у 6 (16,7%) больных ($p = 0,006$).

После расширенных операций с АПК метастазов опухоли по брюшине у 4 (19,1%) пациенток развился после-

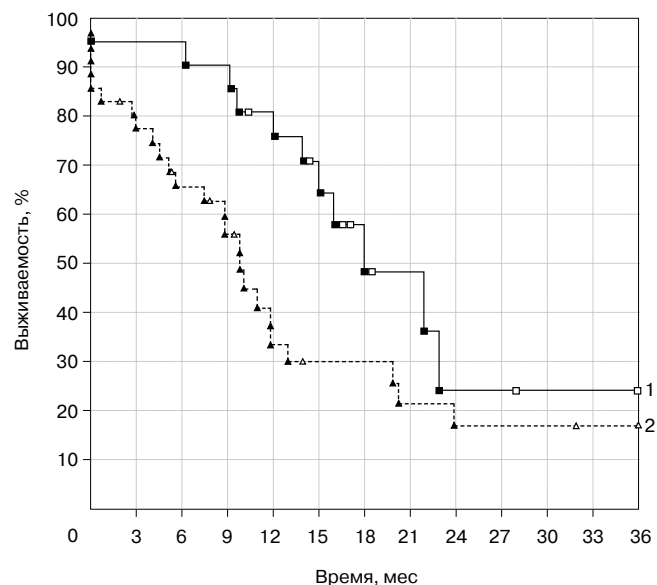


Рисунок 1. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования опухоли у больных с рецидивом РЯ при различных объемах хирургического лечения ($p = 0,03$ между группами, критерий log-rank). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — расширенная циторедукция с АПК (n = 21); 2 — циторедукция (n = 36).

Таблица 3

Распределение сравнимых групп больных с рецидивом РЯ при различных объемах хирургического лечения

| Лечение | Расширенные операции с АПК (n = 21) | | Контрольная группа (n = 36) | | P | Критерий |
|---|-------------------------------------|------|-----------------------------|------|-------|----------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| Циторедуктивная операция | 21 | 100 | 36 | 100 | 1,0 | Фишера |
| Операции на органах брюшной полости | 12 | 57,1 | 23 | 63,9 | 0,8 | |
| резекция толстой кишки с анастомозом | 2 | 9,6 | 18 | 50,0 | 0,003 | |
| резекция толстой кишки с анастомозом, холецистэктомия, спленэктомия | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0,4 | |
| резекция толстой кишки с анастомозом, спленэктомия, аппендэктомия | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0,4 | |
| резекция толстой кишки с анастомозом, аппендэктомия | 2 | 9,6 | 0 | 0 | 0,13 | |
| резекция толстой кишки с формированием колостомы | 0 | 0,0 | 3 | 8,3 | 0,3 | |
| резекция диафрагмы, аппендэктомия | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0,4 | |
| резекция печени | 0 | 0 | 1 | 2,8 | 0,4 | |
| спленэктомия, аппендэктомия | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0,4 | |
| спленэктомия | 1 | 4,8 | 0 | 0,0 | 0,4 | |
| аппендэктомия | 3 | 14,3 | 1 | 2,8 | 0,14 | |
| Схемы химиотерапии рецидива РЯ | | | | | | χ^2 |
| СР/СС/САР | 6 | 28,6 | 19 | 57,6 | 0,054 | |
| платиносодержащие с таксанами | 10 | 47,6 | 12 | 36,4 | | |
| гемцитабин | 2 | 9,5 | 2 | 6,0 | | |
| липосомальный доксорубин | 3 | 14,3 | 0 | 0,0 | | |

операционный панкреатит, у 4 (14,3%) — транзиторный гидронефроз, у 3 (14,3%) — лимфокисты, у 2 (9,5%) — поддиафрагмальный абсцесс.

В контрольной группе (после циторедуктивных операций без лимфаденэктомии и АПК) у 3 (8,3%) больных диагностирован илеофemorальный тромбоз, у 2 (5,6%) — перитонит, у одной (2,8%) — пневмония.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о высокой частоте метастатического поражения лимфатических узлов при рецидиве РЯ не противоречат результатам исследований других авторов [5].

Показано, что АПК — эффективный и безопасный способ эрадикации метастазов опухоли по брюшине у больных с рецидивом РЯ. При применении АПК очагов опухоли по брюшине с забрюшинной лимфаденэктомией в составе повторной циторедуктивной операции у 85,7% пациенток остаточная опухоль уменьшилась до оптимальных размеров, увеличились медиана общей продолжительности жизни и выживаемость без прогрессирования опухоли.

Парааортально-тазовая лимфаденэктомия сопровождалась формированием лимфокист у 14,3% больных, что является закономерным осложнением для этого объема хирургического вмешательства. По данным различных

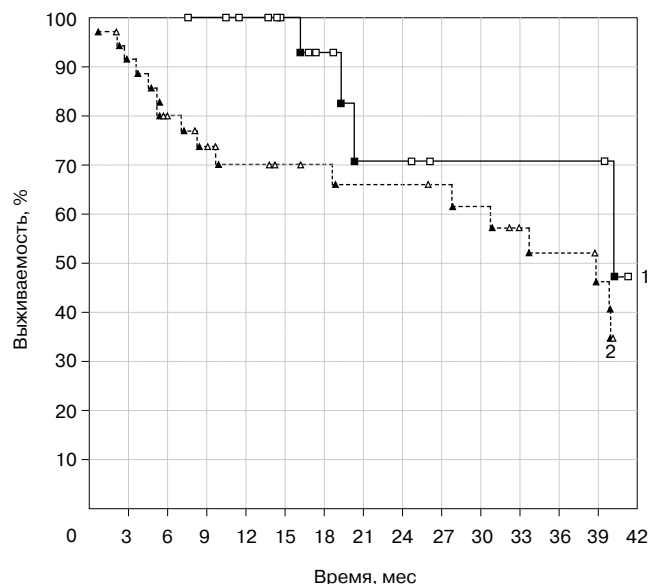


Рисунок 2. Медиана общей выживаемости больных с рецидивом РЯ при различных объемах хирургического лечения (p = 0,048 между группами, критерий log-rank). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — расширенная циторедукция с АПК (n = 21); 2 — циторедукция (n = 36).

исследователей, у 7,9—10,0% больных развиваются лимфокисты в послеоперационном периоде при выполнении забрюшинной лимфаденэктомии [19; 20]. Транзиторный уретерогидронефроз, развившийся у 19,1% больных, вероятно, обусловлен атонией мочеточников, а также отеком тканей и временным сдавлением мочеточников в зоне хирургического вмешательства. У всех больных уретерогидронефроз разрешился самостоятельно на

12—14-е сутки послеоперационного периода. Развитие панкреатита у 4 женщин в послеоперационном периоде ассоциировалось с хирургическими вмешательствами в зоне проекции поджелудочной железы: у 3 больных с техническими трудностями выполнена спленэктомия и у одной — резекция левого купола диафрагмы.

ВЫВОДЫ

1. При выполнении повторных расширенных циторедуктивных операций с АПК метастазов опухоли по брюшине статистически значимо увеличиваются частота оптимальных циторедукций (85,7%) и выживаемость больных: трехлетняя выживаемость без прогрессирования опухоли — до 24%, медиана продолжительности жизни — до 18 мес, медиана общей продолжительности жизни повышается до 40 мес.

2. Специфическими хирургическими осложнениями повторных расширенных циторедуктивных операций с АПК метастазов опухоли по брюшине при рецидиве РЯ являются транзиторный гидронефроз (у 19,1% пациентов) и лимфокисты (у 14,3%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Горбачева И. А. Злокачественные новообразования в Москве и Санкт-Петербурге // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (прил. 1). — С. 120—134.
2. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2008. — 248 с.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2008. — 184 с.
4. Портнова Н. И. Выявляемость злокачественных опухолей яичников в условиях диспансеризации и причины смерти больных: Дис... канд. мед. наук. — 2001. — 147 с.
5. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. — С-Пб.: Фолиант, 2004. — 333 с.

Таблица 4

Структура послеоперационных осложнений у больных с рецидивом РЯ при различных объемах хирургического вмешательства

| Осложнение | Расширенные циторедуктивные операции с парааортально-тазовой лимфаденэктомией и АПК (n = 21) | | Циторедуктивная операция (n = 36) | | p (критерий Фишера) |
|---------------------------|--|------|-----------------------------------|-----|---------------------|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Панкреатит | 4 | 19,1 | 0 | 0,0 | 0,02 |
| Транзиторный гидронефроз | 4 | 19,1 | 0 | 0,0 | 0,02 |
| Лимфокисты | 3 | 14,3 | 0 | 0,0 | 0,04 |
| Поддиафрагмальный абсцесс | 2 | 9,5 | 0 | 0,0 | 0,13 |
| Илеофemorальный тромбоз | 0 | 0,0 | 3 | 8,4 | 0,3 |
| Перитонит | 0 | 0,0 | 2 | 5,6 | 0,5 |
| Пневмония | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 1,0 |

6. Стенина М. Б. Спорные вопросы в лечении рака яичников // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 11 (спецвыпуск). — С. 9—14.

7. Role of salvage cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer after platinum-based chemotherapy / Matsumoto A., Higuchi T., Yura S., Mandai M., Kariya M., Takakura K., Fujii S. // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2006. — Vol. 32, N 6. — P. 580—587.

8. Горбунова В. А. Повторные циторедуктивные операции и вторая линия химиотерапии при лечении рецидивов рака яичников: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2001. — 20 с.

9. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? / Zang R. Y., Li Z. T., Tang J., Cheng X., Cai S. M., Zhang Z. Y., Teng N. N. // Cancer. — 2004. — Vol. 100, N 6. — P. 1152—1161.

10. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer / Fotiou S., Aliko T., Petros Z., Ioanna S., Konstantinos V., Vasiliki M., George C. // Gynecol. Oncol. — 2009. — Vol 114, N 2. — P. 178—182.

11. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer / Fung-Kee-Fung M., Oliver T., Elit L., Oza A., Hirte H. W., Bryson P. // Curr. Oncol. — 2007. — Vol. 14, N 5. — P. 195—208.

12. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution / Akaiishi E., Teixeira F., Katayama M., Mizumoto N., Costa F. P., Buzaid A. C., Hoff P. M. // World J. Surg. — 2009. — Vol. 33, N 4. — P. 835—839.

13. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer / Zanon C., Clara R., Chiappino I., Bortolini M., Cornaglia S., Simone P., Bruno F., De Riu L., Airolidi M., Pedani F. // World J. Surg. — 2004. — Vol. 28, N 10. — P. 1040—1045.

14. The role of secondary surgery for recurrent ovarian cancer / Güngör M., Ortaç F., Arvas M., Kösebay D., Sönmez M., Köse K. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 97, N 1. — P. 74—79.

15. Селюжицкий И. В., Лысенко М. В., Ларионов К. И. Вторичные циторедуктивные операции в комбинированном лечении рецидива рака яичников // Рос. онкол. журн. — 2006. — № 6. — С. 40—41.

16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.

17. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements / Berek J. S., Bertelsen K., du Bois A., Brady M. F., Carmichael J., Eisenhauer E. A., Gore M., Grenman S., Hamilton T. C., Hansen S. W., Harper P. G., Horvath G., Kaye S. B., Lück H. J., Lund B., McGuire W. P., Neijt J. P., Ozols R. F., Parmar M. K., Piccart-Gebhart M. J., van Rijswijk R., Rosenberg P., Rustin G. J., Sessa C., Willemse P. H. // Ann. Oncol. — 1999. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 87—92.

18. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / Bristow R. E., Tomacruz R. S., Armstrong D. K., Trimble E. L., Montz F. J. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 1248—1259.

19. Дунаева Е. А. Оптимизация лечения больных раком тела матки I стадии: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2007. — 31 с.

20. Сидоренко Ю. С., Минаев А. Б. Органосохраняющие и функционально-щадящие операции в онкогинекологии // Южно-Рос. мед. журн. — 1998. — № 1. — С. 5—7.

Поступила 01.06.2010

*Pavel Georgievich Bryusov¹, Andrey Ivanovich Melko²,
Zoya Alexandrovna Chaus³, Igor Viktorovich Nazvantsev⁴*

EFFICACY OF SECONDARY WIDE CYTOREDUCTIVE SURGERY USING ARGON PLASMA COAGULATION IN PATIENTS WITH RELAPSED OVARIAN CANCER

¹ MD, PhD, Professor, Chair of Surgery with an Oncology Course, SIAMT, RF MD
(3, Hospitalnaya pl., Moscow, 105094, Russian Federation)

² MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Surgery with an Oncology Course, SIAMT, RF MD
(3, Hospitalnaya pl., Moscow, 105094, Russian Federation)

³ Postgraduate Student, Chair of Surgery with an Oncology Course, SIAMT, RF MD
(3, Hospitalnaya pl., Moscow, 105094, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Head, Chair of Gynecology, N. N. Burdenko PMCH,
(3, Hospitalnaya pl., Moscow, 105094, Russian Federation)

Address for Correspondence: Chaus Zoya Alexandrovna, Chair of Surgery with an Oncology Course, 7,
Malaya Cherkizovskaya ul., Moscow, 107392, Russian Federation; e-mail: zajacch@mail.ru

The purpose of this study was to evaluate efficacy and morbidity of secondary wide cytoreductive surgery involving argon plasma coagulation of peritoneal metastases in patients with relapsed ovarian cancer. The study was performed in 57 patients undergoing surgery for relapsed ovarian cancer at the N. N. Burdenko PMCH, RF MD, during 1996 through April, 2010. The study group consisted of patients (n = 21) receiving secondary cytoreductive surgery with paraaortal-pelvic lymph node dissection and argon plasma coagulation of peritoneal metastases (argon plasma coagulation). The control group consisted of 36 patients. Three-year survival of patients who did not progressed following secondary cytoreductive surgery with paraaortal-pelvic lymph node dissection and argon plasma coagulation reached 24%, median survival was 18 months versus 18% and 10 months in the control group. Median overall survival in the receiving combination treatment with lymph node dissection and argon plasma coagulation was 40 months versus 38 months in the control.

Key words: ovarian cancer, lymph node dissection.

Ольга Михайловна Вотякова¹, Нина Васильевна Любимова²,
Татьяна Александровна Турко³, Оксана Юрьевна Якимович⁴,
Иветта Николаевна Когарко⁵

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

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

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

³ Врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел динамики химических и биологических процессов, Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н. И. Семенова РАН (117977, РФ, г. Москва, ул. Косыгина, г. 4, корп. 11)

Адрес для переписки: 115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии гемобластозов, Вотякова Ольга Михайловна; e-mail omvtk@yandex.ru

Представлены результаты исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови у 107 пациентов с моноклональными гаммапатиями. Оценена чувствительность электрофореза, иммунофиксации и исследования свободных легких цепей для выявления моноклонального белка в сыворотке крови при скрининге. Моноклональная гаммапатия диагностирована в 100% случаев при использовании всех трех методов. Исследовали 85 образцов сыворотки крови больных с активной миеломой и 65 образцов крови больных в ремиссии. Показано, что в ремиссии определялось статистически значимое снижение концентрации вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов по сравнению с таковой у больных с активной миеломой. Кроме того, в ремиссии выявлено снижение соотношения между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями иммуноглобулинов, а также уменьшение разницы между этими показателями. Эффект химиотерапии по концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов оценен у 21 пациента с измеряемой болезнью как по электрофорезу белков сыворотки крови и мочи, так и по концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов. У 12 больных исследовали свободные легкие цепи иммуноглобулинов в процессе химиотерапии. Ремиссия по стандартным иммунохимическим методам была констатирована после 3—6 курсов химиотерапии. По динамике концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов частичная ремиссия была достигнута во всех случаях после 1—2 курсов химиотерапии. Ранний противоопухолевый ответ по результатам исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов после 1—2 курсов химиотерапии позволяет прогнозировать ремиссию.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

Успех лечения множественной миеломы (ММ) в значительной степени зависит от своевременной диагностики и контроля эффективности лечения. Отличительной особенностью ММ является секреция плазматическими клетками моноклонального белка (М-градиента, пара-

протеина). Выявление парапротеина — ключевой момент в диагностике моноклональных гаммапатий (МГ). По изменению уровня М-градиента оценивают эффективность терапии ММ.

До начала 2000-х годов иммунохимическая диагностика МГ была основана на электрофоретическом исследовании с иммунофиксацией белков сыворотки крови и концентрированной мочи. В 2001 г. в Бирмингеме (Великобритания) были начаты исследования по оценке

информативности нового метода определения моноклонального белка в сыворотке крови по концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (ИГ) [1]. К настоящему времени стала понятна важность использования этого метода в клинической практике для диагностики, прогноза и мониторинга ММ и других МГ.

Метод исследования СЛЦ позволяет определять концентрацию СЛЦ κ и λ ИГ, секретируемых плазматическими клетками. Определение СЛЦ ИГ стало возможным благодаря созданию поликлональных антител к эпитопам легких цепей, скрытых в интактных ИГ, что было предложено доктором Бредвеллом из Университета г. Бирменгем. Во время исследования *in vitro* специфические антитела связываются с участками легких цепей, невидимых в молекуле интактного ИГ. Ранее скрытая поверхность легких цепей становится видимой [1].

Концентрация СЛЦ ИГ в сыворотке крови определена в крупных исследованиях у здоровых добровольцев. Нормальная концентрация СЛЦ κ составляет 3,3—19,4 мг/л, СЛЦ λ — 5,7—26,3 мг/л. Нормальное соотношение СЛЦ κ/λ колеблется от 0,26 до 1,65 [2]. Нарушение соотношения СЛЦ κ/λ указывает на избыток одной из них и является косвенным маркером пролиферации опухолевого клона плазматических клеток. Это было обнаружено в крупных исследованиях, включающих как здоровых добровольцев, так и больных миеломой, первичным амилоидозом и нарушениями функции почек [2; 3].

Соотношение СЛЦ κ/λ , не достигающее 0,26, как правило, свидетельствует о наличии моноклональных λ -цепей, а соотношение, превышающее 1,65, — о наличии моноклональных κ -цепей. Вовлеченными в патологический процесс считают κ -СЛЦ у пациентов с вариантом болезни κ , при этом варианте λ -СЛЦ рассматривают как невовлеченные. λ -СЛЦ расценивают как вовлеченные при секреции моноклонального белка λ , при этом невовлеченными считают κ -СЛЦ [4].

Международной группой по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group — IMWG) были разработаны рекомендации по анализу СЛЦ при ММ и близких плазмоклеточных заболеваниях [4]. Согласно этим рекомендациям существует 3 основных направления исследования СЛЦ сыворотки с целью диагностики и ведения пациентов с МГ: скрининг, оценка прогноза, мониторинг олигосекретирующих плазмоклеточных заболеваний.

Исторически «золотым стандартом» при скрининге плазмоклеточных опухолей были электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. С помощью электрофореза моноклональный белок может быть выявлен при его содержании в сыворотке крови 1000—2000 мг/л. Чувствительность иммунофиксации значительно выше. Этот метод позволяет определять М-градиент при концентрации в сыворотке крови 150—500 мг/л [1]. С помощью электрофореза белков сыворотки крови парапротеины выявляются у 82% больных ММ, а с помощью иммунофиксации сыворотки — у 93% [5]. При миеломе Бенс-Джонса парапротеин не содержит тяжелых цепей, при этом моноклональный белок в сыворотке крови может отсутствовать, но выявляется в моче. Внедрение в практику электрофореза и иммунофикса-

ции мочи увеличило возможность выявления парапротеина при миеломе до 97%. У 60% пациентов, у которых ни электрофорез, ни иммунофиксация сыворотки и мочи не позволяют обнаружить парапротеин, моноклональный белок можно обнаружить с помощью исследования СЛЦ сыворотки. Чувствительность метода определения СЛЦ составляет менее 1 мг/л [2]. В настоящее время только у 1—2% больных ММ не удается выявить парапротеин любым из перечисленных методов. Такие случаи относятся к истинно несекретирующей миеломе.

Согласно рекомендациям IMWG исследование СЛЦ в сочетании с электрофорезом и иммунофиксацией белков сыворотки достаточно для скрининга моноклональных плазмопролиферативных заболеваний, кроме амилоидоза легких цепей. После установления диагноза плазмоклеточной опухоли иммунохимическое исследование суточной мочи необходимо у всех пациентов плазмоклеточными заболеваниями [4].

Определение концентрации СЛЦ на этапе диагностики МГ имеет большое значение не только для выявления, но и для оценки прогноза плазмоклеточных заболеваний. В зависимости от уровня СЛЦ в сочетании с рядом других показателей можно предполагать время наступления трансформации МГ неясного генеза (МГНГ), тлеющей миеломы и плазмоцитомы в симптоматическую миелому [4]. Нарушение соотношения СЛЦ κ/λ позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных с симптоматической ММ [4; 6].

С введением в клиническую практику метода исследования СЛЦ в сыворотке крови стало возможным оценивать результаты лечения ряда пациентов с олигосекретирующей или несекретирующей миеломой. В эту группу входят малочисленные больные миеломой, у которых в сыворотке или моче отсутствует достаточный для объективного контроля за течением болезни уровень моноклонального белка. Согласно международным критериям оценки эффективности лечения ММ исследование СЛЦ сыворотки рекомендуют при олигосекретирующей миеломе, в отсутствие измеряемого М-градиента в сыворотке крови и моче по результатам электрофореза белков сыворотки или мочи. Определение измеряемой болезни с помощью стандартных иммунохимических методов включает уровень М-протеина в сыворотке крови > 10 г/л, а в моче > 200 мг/сут. Измеряемой болезнью по СЛЦ считают ММ при концентрации вовлеченных СЛЦ (вСЛЦ) сыворотки > 100 мг/л и нарушении соотношения СЛЦ κ/λ . При олигосекретирующей ММ по нормализации соотношения СЛЦ κ/λ или снижению различий между СЛЦ, вСЛЦ или не вовлеченными (нвСЛЦ) в патологический процесс, можно определить частичную или строгую полную ремиссию [7].

Цель исследования: оценить клиническое значение исследования СЛЦ сыворотки для диагностики МГ и оценки эффективности лечения ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2008—2010 гг. в исследование включены 107 пациентов (55 женщин и 52 мужчины в возрасте от 22 до 78 лет, медиана — 56 лет) с МГ. Все они наблюдались в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Плазмоцитомы диа-

гностирована в 3 случаях, МГНГ — в 4. Диагноз ММ был установлен у 100 больных, IIIA стадия — у 77, IIIB — у 21, IIA — у 2. Преобладающим иммунохимическим вариантом болезни был тип G (G к — 46, G λ — 17). Секреция парапротеина A выявлена у 17 пациентов (A к — 10, A λ — 7), у одного — D к, в одном случае M к. Миелома Бенс-Джонса диагностирована у 17 больных (κ — 10, λ — 7). У одного пациента секреция парапротеина отсутствовала.

Диагноз плазмоклеточных опухолей устанавливали согласно международным критериям диагностики МГ, ММ и близких ей заболеваний [8]. Для установления диагноза всем больным выполняли пункцию костного мозга, рентгенографию костей. Иммунохимическое исследование включало электрофорез с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи, а также исследование СЛЦ сыворотки крови. Концентрацию СЛЦ определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов реактивов «Freelite Human Lambda Free kit» и «Freelite Human Kappa Free kit» («Binding Site», Birmingham, UK) с последующим расчетом соотношения СЛЦ κ/λ.

Эффективность лечения ММ оценивали по международным критериям [7]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistiks for Windows версия 7. Достоверность результатов оценивали с использованием методов Манна—Уитни, Крускала—Уоллеса, Вилкоксона, Фишера. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки клинического значения исследования СЛЦ в сыворотке крови при скрининге плазмоклеточных заболеваний в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН были обследованы 59 первичных пациентов с МГ. В исследуемую группу были включены 52 больных ММ, 4 — с МГНГ и 3 — с плазмцитомой. Нарушение соотношения СЛЦ κ/λ выявлено у 53 из 59 пациентов (90%), у 48 (92%) больных ММ, у 2 из 3 (67%) больных плазмцитомой и у 3 из 4 больных (75%) с МГНГ. При миеломе Бенс-Джонса нарушение соотношения СЛЦ κ/λ отмечено во всех 9 (100%) случаях.

Избыток вСЛЦ или нарушение соотношения СЛЦ κ/λ характерны практически для всех плазмоклеточных заболеваний. Согласно данным литературы, нарушение соотношения СЛЦ κ/λ встречается у всех больных миеломой Бенс-Джонса, при симптоматической миеломе — у 95—97%, при тлеющей миеломе — у 88—90%. При несекретирующей миеломе аномальное соотношение СЛЦ κ/λ определяется в 68—100% случаев, при МГНГ в 33—44% [4]. Наши результаты соответствуют данным литературы [9].

Исследование СЛЦ в сочетании с электрофорезом и иммунофиксацией белков сыворотки позволяет с высокой частотой выявить моноклональные плазмклеточные заболевания. Поэтому согласно рекомендациям IMWG на этапе диагностики МГ исследование СЛЦ может заменить электрофорез и иммунофиксацию белков суточной мочи при всех плазмпролиферативных заболеваниях, кроме амилоидоза легких цепей [4].

Среди 59 пациентов с впервые диагностированной МГ, обследованных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,

у 43 определялся белок Бенс-Джонса в моче. Нами была оценена чувствительность трех методов определения М-градиента в сыворотке крови (электрофореза, иммунофиксации и определения соотношения СЛЦ κ/λ). При использовании всех трех методов моноклональная патология диагностирована у всех 43 больных (табл. 1). Добавление исследования СЛЦ к электрофорезу и иммунофиксации белков сыворотки значительно увеличивает частоту выявления МГ у пациентов с моноклональным белком в моче.

Для оценки значения исследования СЛЦ на этапе диагностики МГ проведен ряд исследований. Наиболее важное исследование выполнено в клинике Мейо [10]. Основной вопрос, который ставили перед собой исследователи, заключался в том, может ли исследование СЛЦ сыворотки заменить электрофорез и иммунофиксацию белков суточной мочи на этапе скрининга МГ. В исследовании приняли участие 428 пациентов с МГ и наличием парапротеина в моче по данным электрофореза с иммунофиксацией. Авторы проанализировали частоту выявления М-градиента сыворотки тремя методами. Моноклональный белок выявлен в 93,5% случаев при использовании электрофореза с иммунофиксацией сыворотки, а при исследовании СЛЦ у 85,7% больных. При всех трех исследованиях сыворотки парапротеинемия не выявлена только у 2 больных (0,5% когорты). В 99,5% случаев у пациентов с М-градиентом в моче МГ можно диагностировать без исследования белка в суточной моче [10].

Среди 59 первичных больных с МГ, обследованных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, белок Бенс-Джонса в моче отсутствовал у 16. Моноклональный белок был выявлен при электрофорезе белков сыворотки крови у 13 (81,2%) больных, при электрофорезе с иммунофиксацией белков сыворотки — у 14 (87,5%). Частота нарушения соотношения СЛЦ κ/λ была ниже, чем в группе больных с моноклональным белком в моче, и составила 68,7% (11 больных). При использовании всех трех методов моноклональная патология диагностирована у всех 16 больных.

Таблица 1
Чувствительность методов определения М-градиента в сыворотке крови при диагностике плазмклеточных заболеваний у 43 пациентов с белком Бенс-Джонса в моче

| Метод исследования | Число больных | Моноклональный белок, % |
|---|---------------|-------------------------|
| Электрофорез белков | 33 | 76,7 |
| Электрофорез + иммунофиксация белков | 38 | 88,3 |
| Исследование соотношения СЛЦ κ/λ | 42 | 97,7 |
| Электрофорез + иммунофиксация белков или исследование соотношения СЛЦ κ/λ | 43 | 100 |

В 2006 г. IMWG включила нарушение соотношения СЛЦ к/λ сыворотки в качестве одного из критериев диагностики симптоматической миеломы у пациентов без М-градиента в сыворотке и/или моче. Аномальное соотношение СЛЦ к/λ сыворотки в этих редких случаях расценивают в качестве маркера моноклонального белка [7].

Исследование СЛЦ используют для наблюдения за пациентами с олигосекретирующими плазмоклеточными заболеваниями. Однако остается вопрос о значении этой методики при наблюдении за больными миеломой, при которой М-градиент измеряется в результате электрофореза в сыворотке или моче.

Для оценки значения исследования СЛЦ с целью контроля эффективности лечения ММ с измеряемой стандартными иммунохимическими методами болезнью определяли концентрацию СЛЦ у больных с активной болезнью и в ремиссии. В группу активной миеломы включали пациентов с впервые диагностированной симптоматической болезнью и ее прогрессированием. Обследовали 81 больного с активной миеломой, 4 пациентов — повторно. Концентрацию СЛЦ сыворотки исследовали у 52 пациентов с впервые диагностированной болезнью и в 33 случаях при прогрессировании. Образцы сыворотки были получены в 56 случаях у больных ММ к-типа и в 29 случаях у больных ММ λ-типа (табл. 2).

В ремиссии обследовали 53 больных ММ, из них повторно — 11. В 19 случаях образцы получены у больных в полной ремиссии, в 45 — у больных в частичной ремиссии, в 46 — у больных ММ к-типа, в 18 — у больных ММ λ-типа (см. табл. 2). Анализ результатов исследования СЛЦ позволил выявить статистически значимое снижение концентрации как вСЛЦ, так и нвСЛЦ у пациентов в ремиссии по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с активной миеломой. При корреляционном анализе между уровнем вСЛЦ и нвСЛЦ с использованием непараметрического критерия Спирмена констатирована прямая корреляция между этими показателями в ремиссии ($r_s = 0,61$; $p = 0,00001$). Корреляция между вСЛЦ и нвСЛЦ отсутствовала у больных с активной ММ

($r_s = 0$). Снижение уровня не только вСЛЦ, но и нвСЛЦ в ремиссии, вероятно, является следствием химиотерапии. При достижении ремиссии отмечено также статистически значимое снижение соотношения вСЛЦ и нвСЛЦ, а также различий между этими показателями.

Отдельно проведен анализ результатов исследования СЛЦ у больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью (табл. 3). Среди больных с активной ММ концентрация вСЛЦ сыворотки превысила 100 мг/л у 61 (72%), в ремиссии — у 11 (17,2%). Обращает особое внимание высокий уровень вСЛЦ сыворотки в ремиссии. У 10 больных была констатирована частичная ремиссия, у одного — полная ремиссия по данным определения М-градиента методом электрофореза, но при этом концентрация вСЛЦ сыворотки сохранялась как минимум в 5 раз выше нормального уровня СЛЦ (от 103,4 до 581,0 мг/л).

Результаты исследования подтвердили достоверные различия по концентрации вСЛЦ у пациентов с активной ММ и в ремиссии, а также различия между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ. Однако снижение уровня нвСЛЦ в ремиссии не выявлено. Отмечена отчетливая тенденция к снижению соотношения вСЛЦ и нвСЛЦ у пациентов в ремиссии.

Среди больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью у 21 исследование СЛЦ было выполнено в динамике перед началом химиотерапии (ХТ) и после достижения ремиссии. По стандартным международным критериям в 16 случаях получена частичная ремиссия, в 5 — полная ремиссия. Результаты исследования СЛЦ выявили при достижении ремиссии статистически значимое снижение концентрации вСЛЦ, уменьшение разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ, а также соотношения между вСЛЦ и нвСЛЦ по сравнению с данными показателями у пациентов до начала противоопухолевой терапии (табл. 4).

Противоопухолевый ответ по СЛЦ оценивали по снижению на 50% уровня вСЛЦ, по уменьшению разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ, а также по снижению соотношения вСЛЦ и нвСЛЦ. В 20 случаях из 21 (95%)

Таблица 2
Концентрация СЛЦ в сыворотке крови у больных ММ^a, мг/л

| Показатель | Активная ММ (n = 85) | Ремиссия (n = 64) | p |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------|------------|
| Концентрация вСЛЦ | 363,80 (6,61—19 699,0) | 23,05 (1,40—581,0) | < 0,00001 |
| Концентрация нвСЛЦ | 8,20 (2,00—30,10) | 4,27 (0,82—85,44) | < 0,0001 |
| Разница вСЛЦ – нвСЛЦ | 357,40 (–0,09—19 683,10) | 20,82 (–6,6—523,2) | < 0,000001 |
| Соотношение вСЛЦ/нвСЛЦ | 53,27 (0,99—1371,50) | 8,92 (0,206—61,14) | < 0,00001 |
| Соотношение к/λ при варианте к ММ | 58,15 (1,43—1384,68) | 2,01 (0,82—85,44) | < 0,000001 |
| Соотношение к/λ при варианте λ ММ | 0,02 (0,99—0,001) | 0,37 (0,02—4,85) | < 0,00100 |

^aРезультаты представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний.

Таблица 3

Концентрация СЛЦ в сыворотке крови у больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью^a, мг/л

| Показатель | Активная ММ (n = 61) | Ремиссия (n = 11) | p |
|------------------------|-------------------------|---------------------|---------|
| Концентрация вСЛЦ | 867,50 (109,6—19 699,0) | 231,4 (103,4—581,0) | < 0,001 |
| Концентрация нвСЛЦ | 8,20 (2,0—23,4) | 8,2 (4,4—23,9) | > 0,05 |
| Разница вСЛЦ – нвСЛЦ | 860,6 (97,10—19 683,10) | 219,8 (79,5—574,2) | < 0,001 |
| Соотношение вСЛЦ/нвСЛЦ | 101,7 (6,66—1371,50) | 39,34 (4,33—85,44) | > 0,05 |

^a Результаты представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний.

отмечен противоопухолевый эффект по динамике всех трех показателей. Только у одной больной с почечной недостаточностью противоопухолевого эффекта по исследованию СЛЦ не отмечено. Проведенный корреляционный анализ между всеми тремя показателями оценки противоопухолевого эффекта позволил выявить прямую корреляцию между этими данными. Противоопухолевый эффект при ММ по динамике показателей СЛЦ может быть оценен любым из предложенных методов, но, по нашему мнению, наибольшее значение имеет снижение уровня вСЛЦ и уменьшение разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ, так как в процессе ХТ выявлено снижение не только вСЛЦ, но и нвСЛЦ.

В 12 случаях исследовали концентрацию СЛЦ в сыворотке крови не только перед началом лечения и в ремиссии, но и в течение первых 3 курсов ХТ до введения химиопрепаратов и после завершения курса лечения. ХТ с включением в программы бортезомиба или леналидомида позволила получить полную ремиссию у 3 больных и частичную — у 9 больных после 3—6 курсов лечения. При исследовании концентрации СЛЦ после 1—2 курсов лечения констатировано статистически значимое снижение уровня вСЛЦ с 930,50 до 37,90 мг/л ($p < 0,001$). Во всех случаях уровень вСЛЦ снизился как минимум на 50%, т. е. получен частичный эффект (см. рисунок). Частичный эффект отмечен также по результатам исследования разницы между уровнями вСЛЦ и нвСЛЦ после 1—2 курсов ХТ у всех 12 больных. Этот показатель снизился с 920,70 до 28,80 мг/л ($p < 0,002$) (см. рисунок).

Ранний противоопухолевый ответ по результатам исследования СЛЦ после 1—2 курсов ХТ трансформировался в окончательный эффект, полная или частичная ремиссия наступила позже — после 3—6 курсов.

Согласно мнению ряда исследователей, эффективное лечение приводит к более быстрому снижению уровня вСЛЦ по сравнению с интактным ИГ или суммарной концентрацией легких цепей [11—13]. Период полураспада интактных ИГ А и М составляет 5—6 дней, а ИГ G — 21 день. Период полураспада легких цепей значительно короче и составляет для легких цепей к-типа 2 ч, для легких цепей λ-типа 4—6 ч [14]. Поэтому динамика СЛЦ гораздо раньше, чем исследование интактного ИГ, отражает эффект ХТ при ММ. Быстрое снижение уровня СЛЦ дает представление о химиочувствительности опухоли, об адекватности дозы химиопрепарата и о необходимости использования альтернативных методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование СЛЦ в сыворотке крови — высокочувствительный метод выявления моноклонального белка при МГ. Нарушение соотношения между СЛЦ к/λ свидетельствует о пролиферации опухолевого клона плазматических клеток. На этапе скрининга нарушение соотношения СЛЦ к/λ выявлено у 53 из 59 (90%) больных МГ. Исследование СЛЦ в сочетании с электрофорезом и иммунофиксацией белков сыворотки позволило выявить МГ в 100% случаев. На основании изучения показателей СЛЦ у больных с активной миеломой и в ремиссии, а

Таблица 4

Концентрация СЛЦ в сыворотке крови у больных ММ с измеряемой по СЛЦ болезнью в динамике^a, мг/л

| Показатель | Активная ММ (n = 21) | Ремиссия (n = 21) | p |
|------------------------|------------------------|----------------------|----------|
| Концентрация вСЛЦ | 770,00 (98,70—2743,00) | 33,30 (4,9—404,30) | < 0,0001 |
| Концентрация нвСЛЦ | 6,6 (2,00—13,70) | 8,9 (1,10—20,50) | > 0,05 |
| Разница вСЛЦ – нвСЛЦ | 763,40 (93,40—2741,00) | 22,40 (–4,00—396,70) | < 0,0001 |
| Соотношение вСЛЦ/нвСЛЦ | 81,05 (18,62—1371,50) | 3,59 (0,55—66,60) | < 0,0001 |

^a Результаты представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний.

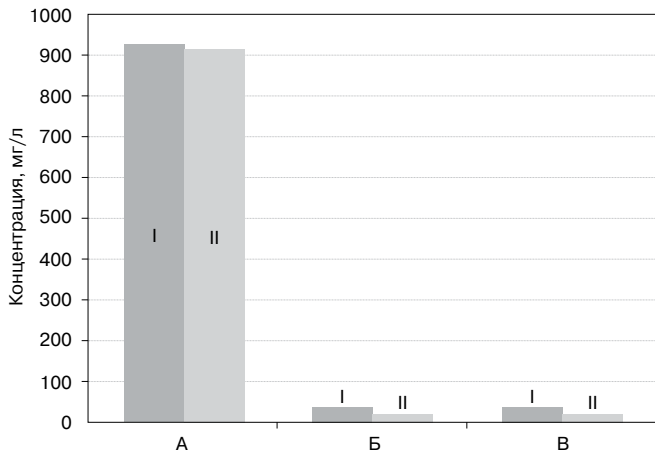


Рисунок. Концентрация СЛЦ в сыворотке крови при ММ.
I. Концентрация ВСЛЦ. II. Разница между уровнями ВСЛЦ и нВСЛЦ в процессе ХТ.

А. До ХТ. **Б.** В процессе ХТ. **В.** Ремиссия.

также динамики уровня СЛЦ в процессе ХТ мы считаем, что противоопухолевый эффект по СЛЦ следует оценивать по снижению уровня ВСЛЦ, а также разницы между уровнями ВСЛЦ и нВСЛЦ. Определение СЛЦ в процессе ХТ у больных ММ может быть полезным для прогнозирования ремиссии, так как противоопухолевый ответ по СЛЦ наступает раньше, чем по результатам стандартных иммунохимических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine / Bradwell A. R., Carr-Smith H. D., Mead G. P., Tang L. X., Showell P. J., Drayson M. T., Drew R. // Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47, N 4. — P. 673—680.
- Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains / Katzmman J. A., Clark R. J., Abraham R. S., Bruand S., Lymp J. F., Bradwell A. R., Kyle R. A. // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48, N 9. — P. 1437—1444.
- Serum test for assessment of patient with Bence Jones Myeloma / Bradwell A. R., Carr-Smith H. D., Mead G. P., Harwey T. C., Drayson M. T. // Lancet. — 2003. — Vol. 361, N 9356. — P. 489—491.
- International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders / Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., Miguel J. S., Ludwig H., Palumbo A., Jagannath S., Blade J., Lonial S., Dimopoulos M., Comenzo R., Einsele H.,

Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Harousseau J. L., Attal M., Tosi P., Sonneveld P., Boccadoro M., Morgan G., Richardson P., Sezer O., Mateos M. V., Cavo M., Joshua D., Turesson I., Chen W., Shimizu K., Powles R., Rajkumar S. V., Durie B. G. M. // Leukemia. — 2009. — Vol. 23, N 2. — P. 215—224.

5. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple Myeloma / Kyle R. A., Gertz M. A., Witzig T. E., Lust J. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S. V., Offord J. R., Larson D. R., Plevak M. E., Theneau T. M., Greip P. R. // Mayo Clin. Proc. — 2003. — Vol. 78, N 1. — P. 21—33.

6. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed Myeloma: proposed incorporation into the international staging system / Snozek C. L. H., Katzmman J. A., Kyle R., Dispenzieri A., Larson D. R., Theneau T. M., Melton III L. J., Kumar S., Greip P. R., Clark R. J., Rajkumar S. V. // Leukemia. — 2008. — Vol. 22, N 10. — P. 1933—1937.

7. International uniform response criteria for multiple myeloma / Durie B. G. M., Harousseau J.-L., Miguel J. S., Blade J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Garton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadoro M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar S. V. // Leukemia. — 2006. — Vol. 20, N 9. — P. 1467—1473.

8. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 121, N 5. — P. 749—757.

9. Скот М., Когарко И. Определение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови для диагностики и мониторинга множественной миеломы // Лекции для практических врачей. XIII Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». — 2006. — С. 139—153.

10. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chains assays / Katzmman J. A., Dispenzieri A., Kyle R., Snider M. R., Plevak M. F., Larson D. R., Abraham R. S., Lust J. A., Melton III L. J., Rajkumar S. V. // Mayo Clin. Proc. — 2006. — Vol. 81, N 12. — P. 1575—1578.

11. Serum free light chains for monitoring multiple Myeloma / Mead G. P., Carr-Smith H. D., Drayson M. T., Morgan G. T., Child J. A., Bradwell A. R. // Br. J. Haematol. — 2004. — Vol. 126, N 3. — P. 348—354.

12. Free light chain testing in follow-up of multiple myeloma / Van Gysel M., Marien G., Verhoef G., Delforge M., Bossuyt X. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44, N 8. — P. 1044—1046.

13. The tumor kinetics of multiple Myeloma following autologous stem cell transplantation as assessed by measuring serum-free light chains / Pratt G., Mead G. P., Godfrey K. R., Hu Y., Evans N. D., Chapel M. J., Lovell R., Bradwell A. R. // Leuk. Lymphoma. — 2006. — Vol. 47, N 1. — P. 21—28.

14. Bradwell A. R. Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevy-lite). — Fifth Edition. — LTD, 2008. — 312 p.

Поступила 30.07.2010

*Olga Mikhailovna Votyakova¹, Nina Vasilyevna Lyubimova²,
Tatiana Alexandrovna Turko³, Oxana Yurievna Yakimovich⁴,
Ivetta Nikolayevna Kogarko⁵*

CLINICAL IMPLICATION OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS STUDY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

² MD, PhD, Leading Researcher, Clinical Biochemistry Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

³ Clinical Laboratory Diagnosis Physician, Clinical Biochemistry Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁴ Postgraduate Student, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Leading Researcher, Department for Dynamics of Chemical and Biological Processes, N. I. Semenov Chemical Physics Institute RAS (4/11, ul. Kosygina, Moscow, 115448, Russian Federation)

Address for correspondence: Votyakova Olga Mikhailovna, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation; e-mail: omvtk@yandex.ru

The paper describes results of immunoglobulin light chain measurements in serum from 107 patients with monoclonal gammopathies. Sensitivity of electrophoresis, immunofixation and free light chain assays was assessed for detection of serum monoclonal protein during screening. Monoclonal gammopathy was diagnosed in 100% of cases using all the three assays. A total of 85 sera from patients with active myeloma and 65 sera from patients in remission were studied. Cases with remission demonstrated a statistically significant reduction in concentration of involved and uninvolved immunoglobulin free light chains as compared to active myeloma patients. Patients with remission also presented with a lower ratio of involved and uninvolved immunoglobulin free light chains and decreased differences between these parameters. Response to chemotherapy by immunoglobulin free light chain measurement was assessed in 21 patients with measurable disease by both protein electrophoresis in serum and urine and immunoglobulin free light chain concentration. Immunoglobulin free light chain concentration was measured on chemotherapy in 12 cases. Remission by standard immunochemical assays was detected after 3 to 6 chemotherapy cycles. Partial remission by changes in immunoglobulin free light chain concentration was discovered in all cases following 1 to 2 chemotherapy cycles. Early response by immunoglobulin free light chain testing after 1 to 2 chemotherapy cycles is a prognostic factor of remission.

Key words: multiple myeloma, immunoglobulin free light chains.

Артем Сергеевич Зенюков¹, Татьяна Федоровна Боровская²,
Иван Сократович Стилиди³, Максим Петрович Никулин⁴,
Элла Хансовна Курпас⁵, Татьяна Владимировна Зенюкова⁶,
Сергей Викторович Беков⁷, Степан Богданович Сагайдак⁸

ЭКСПРЕССИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-2 И -9 ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

¹ Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., профессор, директор, Хабаровский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (680042, РФ, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, г. 164)

³ Д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., старший научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ К. м. н., врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (680042, РФ, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, г. 164)

⁶ Аспирант, патологоанатомическое отделение отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ Заведующий, патологоанатомическое отделение ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (680042, РФ, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, г. 164)

⁸ Заведующий, онкологическое отделение №1 ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (680042, РФ, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, г. 164)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, абдоминальное отделение торакоабдоминального отдела, Зенюков Артем Сергеевич; e-mail: misterzu@rambler.ru

Матриксные металлопротеиназы-2 и -9 могут разрушать коллаген IV типа внеклеточного матрикса и базальных мембран. Образцы опухолей желудка получены от пациентов (n = 91), прооперированных по поводу рака. Экспрессию металлопротеиназ-2 и -9 определяли иммуногистохимическим методом. Гиперэкспрессия металлопротеиназ-2 и -9 была выявлена в 50,5 и 54,9% случаев рака желудка соответственно. Экспрессия металлопротеиназ-2 и -9 коррелировала со стадией (p = 0,002; p = 0,004), с глубиной инвазии (p = 0,002; p < 0,001) и частотой лимфогенных метастазов (p < 0,001; p = 0,088). Гиперэкспрессия металлопротеиназы-9 ассоциируется с сокращением безрецидивной и общей выживаемости (p = 0,008; p = 0,003).

Ключевые слова: рак желудка, матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9.

Последние исследования механизмов опухолевой прогрессии продемонстрировали, что матриксные металлопротеиназы (ММП) играют ключевую роль в инициации процессов ангиогенеза, инвазии и метастазирования [1—4].

© Зенюков А. С., Боровская Т. Ф., Стилиди И. С., Никулин М. П., Курпас Э. Х., Зенюкова Т. В., Беков С. В., Сагайдак С. Б., 2010
УДК 616.33-006.6-091:577.112.854

ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ — протеолитических ферментов, расщепляющих основные компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) [5; 6]. ММП синтезируются и секретируются целым рядом клеток, включая активированные макрофаги, базофилы, нейтрофилы, фибробласты, гладкие мышечные и эндотелиальные клетки сосудистой стенки. Эти протеиназы играют важную роль как в процессах нормального физиологического развития матрикса (репарация, заживление ран, рост плаценты), так и при различ-

ных патологических состояниях (ревматоидный артрит, гепатит, дистрофия миокарда), в том числе при онкогенной трансформации [1; 3; 5; 7; 8]. Опухолевые клетки секретируют MMP самостоятельно и индуцируют образование протеиназ клетками ВКМ.

Все MMP образуются из неактивных предшественников и в физиологических условиях содержатся в тканях в незначительных количествах. Регуляция их активности осуществляется эндогенными активаторами и ингибиторами. Основным физиологическим активатором является плазмин. Среди ингибиторов MMP описаны неспецифические ингибиторы (α_2 -макроглобулины) и тканевые ингибиторы (TIMP-1—4). В нормальных тканях уровни MMP/TIMP динамично уравновешены, но их соотношение меняется в процессе опухолевой прогрессии [1; 2; 8—10].

MMP способны разрушать практически все компоненты ВКМ: коллагены всех типов, эластин, протеогликаны, неколлагеновые гликопротеины (фибронектин). Эти протеиназы влияют на миграцию, дифференцировку и пролиферацию опухолевых клеток.

Кроме того, исследования, выполненные в последние годы, позволили открыть новые функции MMP в опухолевой прогрессии: участие в выходе депонированных факторов роста, расщепление некоторых биоактивных молекул с образованием веществ с новыми биологическими свойствами, мощный ангиогенный эффект, поддержание жизнеспособности опухолевых клеток [1—3; 8; 9; 11; 12]. Учитывая перечисленные свойства, MMP можно отнести к наиболее важным факторам агрессивности опухолевого роста.

MMP-2 и MMP-9 (желатиназа А/коллагеназа-2 и желатиназа В/коллагеназа-9, гены которых локализованы в хромосомах 16q13 и 20q11.2—q13.1 соответственно) — ферменты молекулярной массой 72 и 94 кД, основная функция которых связана с расщеплением нефибриллярного коллагена IV типа, образующего базальную мембрану [9; 13]. Последние данные литературы позволяют считать, что именно эти протеиназы способствуют процессам опухолевого роста, облегчают раковую инвазию и являются наиболее перспективным маркерами метастазирования [8; 9].

Ряд исследований продемонстрировал, что высокий уровень экспрессии и активности желатиназ наблюдается в опухолях человека различных локализаций, таких, как рак легкого, рак толстой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, яичника, пищевода, тела матки, опухоли головы и шеи [13—16].

Большинство работ сосредоточено на изучении влияния экспрессии MMP-2 и MMP-9 на метастатический потенциал рака желудка (РЖ). Показана важная роль ферментов в лимфогенном распространении опухоли. Отмечена корреляция различной степени между уровнем экспрессии MMP-2 и MMP-9 в первичной опухоли и наличием у больных РЖ метастазов в лимфатических узлах [17; 18]. При многофакторном статистическом анализе выявляется корреляция между экспрессией ферментов и общей выживаемостью в дополнение к статусу метастазирования и стадии опухолевого процесса. В некоторых работах показано, что для больных РЖ с повышенной экспрессией MMP-2 и MMP-9 в опухолях

характерно снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости после хирургического лечения по сравнению с таковой у пациентов с низкой активностью ферментов. В то же время не все исследователи обнаруживали достоверную взаимосвязь между экспрессией MMP-2 и выживаемостью больных РЖ [18; 19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное исследование у 91 пациента РЖ после хирургического лечения в клинике ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Хабаровска за период с 1 июля 2007 г. по 30 июня 2009 г.

Прослежены 85,7% больных, у которых оценено влияние уровня экспрессии MMP-2 и MMP-9 на выживаемость.

Распространенность опухоли оценивали согласно принятой 6-й редакции классификации TNM (UICC, 2002). В исследование включены 3 пациента с 0 стадией заболевания, 17 — с I, 19 — со II, 25 — с III и 26 — с IV. Один пациент оперирован с рецидивной опухолью. Для оценки влияния уровня экспрессии MMP-2 и MMP-9 мы объединили пациентов в группы с локализованными формами рака (0, I, II стадия заболевания) — 39 больных и с местнораспространенными и диссеминированными формами опухоли (III, IV стадии) — 51 пациент. Высокую степень гистологической дифференцировки опухоли выявили у 5 больных, умеренную — у 22, низкую — у 64.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на серийных парафиновых срезах ткани первичной опухоли желудка с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с антителами к ферментам внеклеточного матрикса MMP-2 Mouse Ab-1 (клон CA-4001) и MMP-9 Rabbit («LabVision», США) в разведении 1:50.

Срезы толщиной 3—5 мкм депарафинизировали и регидратировали по стандартной схеме. Для демаскировки антигенов проводили предварительную обработку парафиновых срезов в микроволновом режиме при мощности 650 Вт 2 раза по 5 с, используя восстанавливающий раствор pH 6,0 («Dako», Дания) с перерывом 2 с между процедурами для охлаждения. Срезы инкубировали с первичными антителами на протяжении 18 ч при температуре 4 °С.

В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса применяли стандартный набор реагентов «LSAB + Kit» или систему «Ultra Vision One HRR Polymer» (Rabbit, Mouse) («LabVision», США). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензидина DAB + («Dako», Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Контрольный срез оставляли без первой инкубации. Готовили негативный и позитивный контроль.

Оценку реакции в клетках первичных опухолей проводили полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антигенпозитивных клеток, которые в совокупности определяют уровень экспрессии белковых маркеров (высокий или низкий). Иммуногистохимическую реакцию оценивали как негативную («—» — нет реакции), слабопозитивную («+» — < 10% окрашенных клеток), умереннопозитивную («++» — > 10% клеток средней интенсивности

окраски) и сильнопозитивную («+++» — > 10% клеток высокой интенсивности окраски).

Для дальнейшего сравнительного иммуногистохимического исследования выделяли два основных уровня иммунореактивности: низкий уровень, или редуцированная экспрессия белков (−/+), и высокий уровень, или гиперэкспрессия маркеров (++/+++).

Статистический анализ. Статистические параметры рассчитывали в программе «Statistica 6 for Windows». Достоверность различий качественных показателей определяли по непараметрическому критерию χ^2 либо (при значении ожидаемых чисел меньше 5) по двустороннему варианту точного критерия Фишера. Для выявления корреляций между параметрами вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Выживаемость рассчитывали с помощью метода Каплана—Майера (1958). Статистическую значимость различий выживаемости определяли по логранговому критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При иммуногистохимическом определении MMP-2 и MMP-9 в первичных опухолях больных РЖ выявлена увеличенная экспрессия протеиназ на разных стадиях заболевания, при этом накопление ферментов происходило в цитоплазме раковых клеток и компонентах стромы вокруг опухолевых комплексов (фибробластах, макрофагах, стенках сосудов, лейкоцитарных элементах).

Увеличенная экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток первичных опухолей (рис. 1) обнаружена в 75 из 91 (82,4%) изученного случая РЖ, из них в 37 (40,6%) случаях интенсивность реакции была умереннопозитивной (++) и в 9 (9,9%) — сильнопозитивной (+++). Слабопозитивная реакция (+) отмечена в 29 (31,8%) случаях и негативная (−) — в 16 (17,6%). Высокий уровень иммунореактивности был характерен для клеток умереннодифференцированных опухолей желудка в большей степени, чем для высоко- и низкодифференцированных. В компонентах ВКМ вокруг опухолевых комплексов MMP-2 выявляли в 54 из

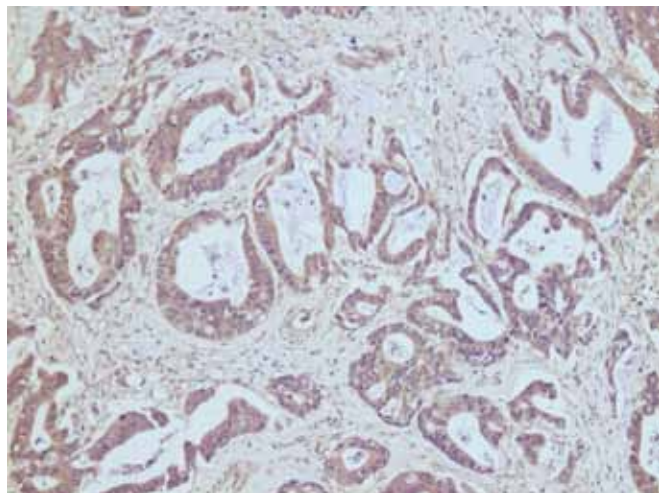


Рисунок 1. Экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток при раке желудка. Иммуногистохимическая реакция с антителами к MMP-2 Mouse Ab-1 (клон CA-4001) (×100).

91 (59,3%) случая. Интенсивность окрашивания компонентов ВКМ не была связана со степенью дифференцировки опухоли и зависела от характера стромы.

Увеличенное накопление MMP-9 в цитоплазме клеток первичных опухолей выявили в 73 из 91 (80,2%) исследованного случая РЖ. Из них умереннопозитивная реакция (++) отмечалась в 35 (38,5%) случаях наблюдений и сильнопозитивная (+++) — в 15 (16,5%). Слабопозитивную цитоплазматическую экспрессию фермента выявляли в 23 (25,3%) наблюдениях, негативную — в 18 (19,8%). Во внеклеточной строме MMP-9 содержалась в 35 из 91 (38,5%) случая (рис. 2). Цитоплазматическая реакция высокой интенсивности часто наблюдалась при низкодифференцированном РЖ, а редуцированная или очаговая экспрессия маркера — в структурах высоко- и умереннодифференцированных опухолей желудка. Как правило, выявлялось гомогенное окрашивание цитоплазмы раковых клеток. В 26 (28,6%) случаях особенно интенсивное накопление MMP-9 в цитоплазме раковых клеток железистых структур наблюдалось в зонах инвазивного фронта опухолей, иногда в клетках стромы вокруг инвазивного края новообразования. Раковые комплексы, лежащие по периферии, окрашивались маркером более ярко, чем опухолевые структуры в центральных участках.

При анализе уровня экспрессии MMP-2 и MMP-9 выявлена положительная корреляция между двумя белками ($r_s = 0,458$; $p < 0,001$).

Экспрессия ферментов в опухолях больных РЖ зависела от ряда клинико-морфологических характеристик заболевания (табл. 1).

Повышенная экспрессия протеиназ сочеталась с увеличением глубины опухолевой инвазии и стадии заболевания (различия статистически значимы во всех исследуемых группах для MMP-2 и MMP-9). По результатам проведенного анализа выявлена связь гиперэкспрессии MMP-2 и MMP-9 с размерами опухоли. Размеры более 4 см статистически значимо чаще встречались при гипер-

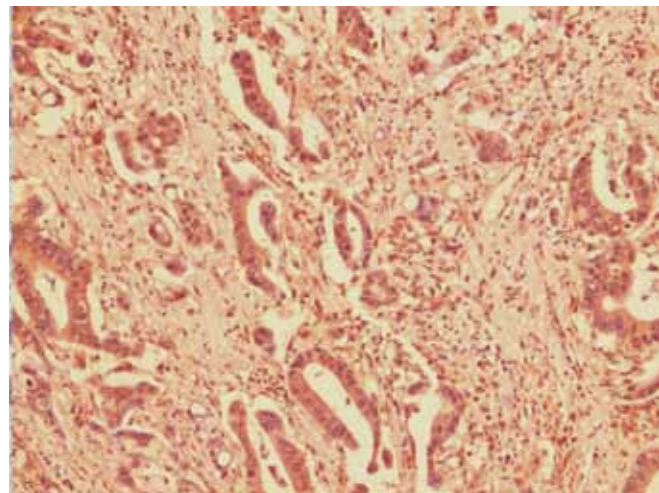


Рисунок 2. Гиперэкспрессия MMP-9. Сочетание экспрессии в цитоплазме опухолевых клеток и ВКМ. Иммуногистохимическая реакция с антителами к MMP-9 Rabbit (×100).

Таблица 1

Зависимость экспрессии MMP-2 и MMP-9 при РЖ от клинично-морфологических признаков

| Признак | Экспрессия MMP-2 | | p ^a | Экспрессия MMP-9 | | p ^a |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|----------------|
| | высокая (n = 46) | низкая (n = 45) | | высокая (n = 50) | низкая (n = 41) | |
| Возраст, годы | | | | | | |
| ≥ 60 | 20 | 27 | 0,172 | 27 | 20 | 0,776 |
| < 60 | 26 | 18 | | 23 | 21 | |
| Пол | | | | | | |
| мужской | 24 | 22 | 0,654 | 23 | 23 | 0,455 |
| женский | 22 | 23 | | 27 | 18 | |
| Степень инвазии | | | | | | |
| Tis, T ₁ , T ₂ | 6 | 20 | 0,002 | 6 | 20 | < 0,001 |
| T ₃ , T ₄ | 40 | 25 | | 44 | 21 | |
| Локализация опухоли | | | | | | |
| нижняя треть | 10 | 16 | 0,222 | 11 | 15 | 0,089 |
| средняя треть | 23 | 18 | | 24 | 17 | |
| верхняя треть | 8 | 9 | | 8 | 9 | |
| тотально | 5 | 1 | | 6 | 0 | |
| резецированный желудок | 0 | 1 | | 1 | 0 | |
| Макроскопический тип | | | | | | |
| ранний | 1 | 4 | 0,088 | 2 | 3 | 0,099 |
| B-I | 2 | 6 | | 4 | 4 | |
| B-II | 7 | 11 | | 6 | 12 | |
| B-III | 27 | 15 | | 24 | 18 | |
| B-IV | 9 | 9 | | 14 | 4 | |
| Размеры опухоли, см | | | | | | |
| < 4 | 14 | 26 | 0,014 | 14 | 26 | 0,002 |
| > 4 | 30 | 17 | | 33 | 14 | |
| Степень дифференцировки | | | | | | |
| высокая | 2 | 3 | 0,477 | 3 | 3 | 0,317 |
| умеренная | 9 | 13 | | 9 | 13 | |
| низкая | 35 | 29 | | 38 | 26 | |
| Стадия | | | | | | |
| 0—II | 12 | 27 | 0,002 | 14 | 25 | 0,004 |
| III—IV | 34 | 17 | | 35 | 16 | |
| Метастазы в лимфатических узлах | | | | | | |
| pN+ | 35 | 15 | < 0,001 | 32 | 18 | 0,088 |
| pN0 | 11 | 30 | | 18 | 23 | |

^a Оценка с помощью критерия χ^2 .

экспрессии ММР-2 и ММР-9 ($p = 0,014$ и $p = 0,002$ соответственно).

Статистически значимое влияние гиперэкспрессии протеиназ в первичной опухоли желудка на частоту лимфогенных метастазов выявлено для ММР-2 ($76,1\%$; $p < 0,001$). В группе больных РЖ с высокой экспрессией ММР-9 лимфогенные метастазы обнаружены у 32 из 50 ($64,0\%$), а среди больных с низкой экспрессией белка в опухоли — у 18 из 41 ($43,9\%$) ($p = 0,088$).

Уровень экспрессии ферментов повышался при В-III — В-IV макроскопическом типе опухоли по R. Vogtmann (1926) и низкой степени дифференцировки, однако различия не достигали статистической значимости.

Высокий уровень экспрессии ММР-9 в клетках РЖ являлся значимым показателем неблагоприятного исхода заболевания и у больных РЖ, которые умерли в ранние сроки после хирургического лечения от прогрессирования заболевания, наблюдался значительно чаще, чем у пациентов с благоприятным прогнозом заболевания. Частота прогрессирования у больных РЖ с гиперэкспрессией ММР-9 составила $42,8\%$ (18 случаев из 42), а при редуцированной экспрессии ММР-9 — $16,2\%$ (6 случаев из 37) ($p = 0,014$).

По результатам анализа кривых выживаемости констатировано, что безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов с гиперэкспрессией ММР-9 стала сокращаться начиная с 3-го месяца после операции (рис. 3) и соответственно составила годовая — $54,8 \pm 8,8\%$, трехлетняя — $39,1 \pm 11,3\%$; медиана продолжительности жизни 15 мес. Различия по БРВ по сравнению с группой пациентов, у которых определялся сниженный уровень экспрессии ММР-9, достигли статистической значимости ($\chi^2 = 8,112$; $df = 1$; $p = 0,008$, логранговый критерий).

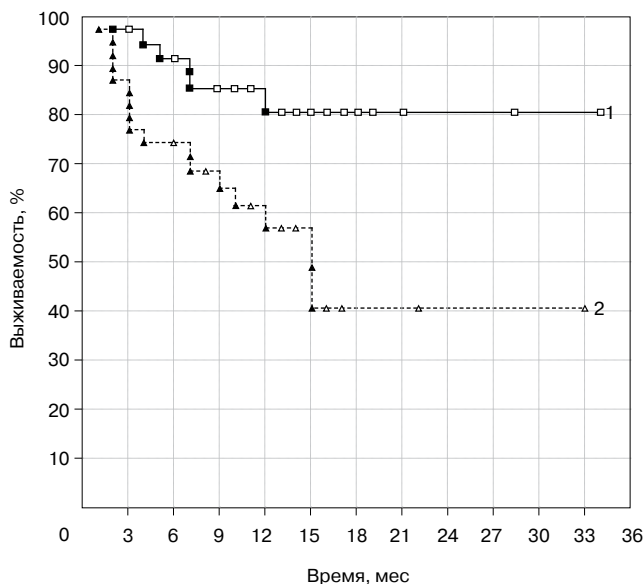


Рисунок 3. БРВ больных РЖ в зависимости от уровня экспрессии ММР-9. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — ММР-9 -/+; 2 — ММР-9 ++/+++. $p = 0,008$.

Анализ результатов общей выживаемости (ОВ) по уровню экспрессии ММР-9 также продемонстрировал достоверные различия по выживаемости ($\chi^2 = 8,294$; $df = 1$; $p = 0,003$, логранговый критерий). ОВ больных РЖ с гиперэкспрессией ММР-9 составила соответственно годовая — $62,4 \pm 8,2\%$, трехлетняя — $40,5 \pm 11,6\%$, а при редуцированной экспрессии — $90,9 \pm 5,0$ и $76,4 \pm 10,5\%$ (рис. 4).

Меньшую роль в оценке выживаемости играла экспрессия ММР-2. Высокий уровень экспрессии ММР-2 в клетках РЖ являлся показателем неблагоприятного исхода заболевания и у больных РЖ, которые умерли в ранние сроки после хирургического лечения от прогрессирования заболевания, наблюдался значительно чаще, чем у пациентов с благоприятным прогнозом заболевания. Частота прогрессирования у больных РЖ с гиперэкспрессией ММР-2 составила $40,5\%$ (15 случаев из 37), а при редуцированной экспрессии ММР-2 — $21,4\%$ (9 случаев из 42) ($p = 0,087$).

В группе больных, у которых выявлена гиперэкспрессия ММР-2 в опухоли, отмечено сокращение БРВ начиная с 15-го месяца после операции по сравнению с больными с низким уровнем экспрессии данного белка и составили годовая — $58,5 \pm 9,3\%$, трехлетняя — $43,8 \pm 11,3\%$ (рис. 5). Однако различия по выживаемости не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 2,809$; $df = 1$; $p = 0,104$, логранговый критерий).

Повышенное содержание ММР-2 в опухоли связано с сокращением ОВ (рис. 6). При высоких уровнях экспрессии маркера трехлетняя ОВ составила $43,2 \pm 13,1\%$, умерли 12 из 37 ($32,4\%$) прослеженных больных, медиана продолжительности жизни составила 16 мес. При низком уровне ММР-2 трехлетняя ОВ составила $70,1 \pm 8,8\%$,

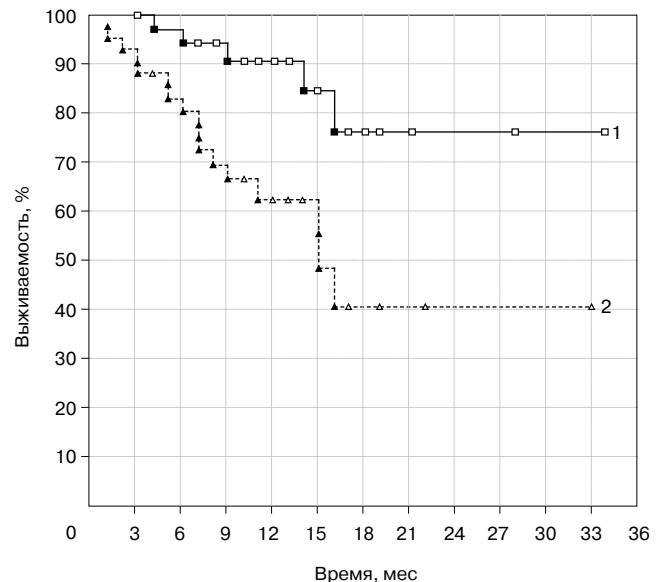


Рисунок 4. ОВ больных РЖ в зависимости от уровня экспрессии ММР-9. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — ММР-9 -/+; 2 — ММР-9 ++/+++. $p = 0,003$.

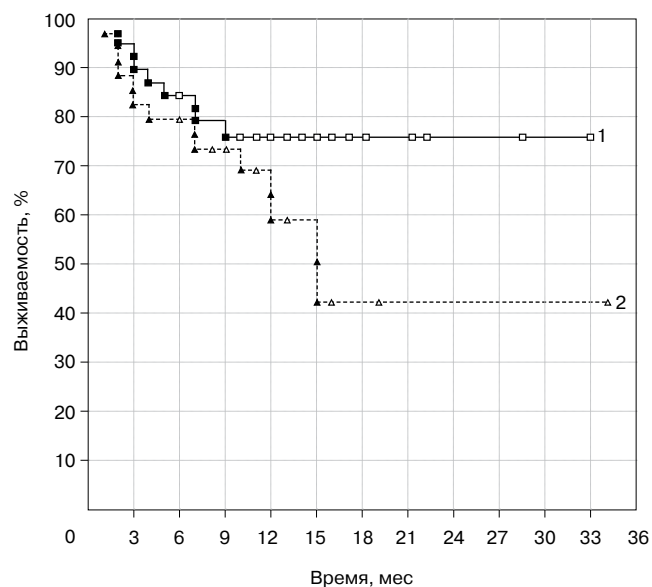


Рисунок 5. БРВ больных РЖ в зависимости от уровня экспрессии MMP-2. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — MMP-2 -/+; 2 — MMP-2 ++/+++. $p = 0,104$.

медиана продолжительности жизни не достигнута ($\chi^2 = 0,885$; $df = 1$; $p = 0,346$, логранговый критерий).

Учитывая малое количество пациентов в группах, сформированных в зависимости от стадии заболевания, мы сравнили влияние уровня экспрессии металлопротеиназ на выживаемость в подгруппах пациентов с локализованной (0—II стадии; $n = 39$), а также с местнораспространенными и диссеминированными формами РЖ (III—IV стадии; $n = 51$). При этом выявлено статистически значимое снижение трехлетней БРВ у больных с локализованными формами РЖ (0—II стадии) при гиперэкспрессии MMP-9 ($p = 0,047$). Во всех остальных группах повышен-

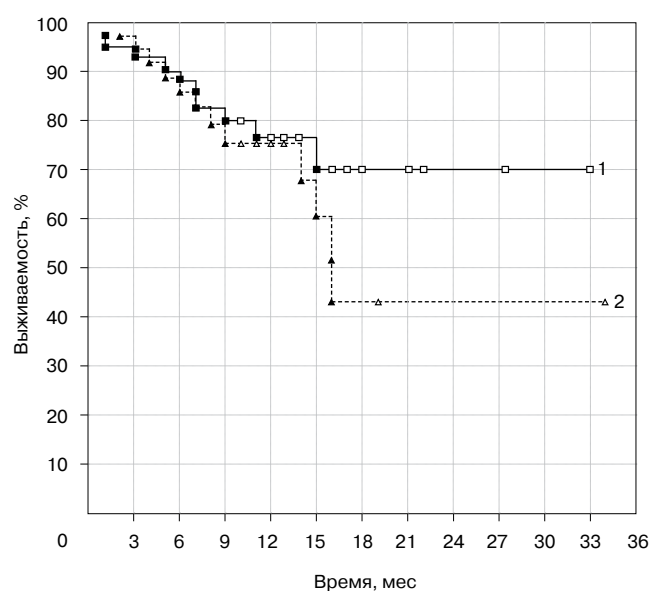


Рисунок 6. ОВ больных РЖ в зависимости от уровня экспрессии MMP-2. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — MMP-2 -/+; 2 — MMP-2 ++/+++. $p = 0,346$.

ный уровень экспрессии металлопротеиназ ассоциировался со снижением выживаемости, но различия не достигали статистической значимости (табл. 2).

Следует отметить, что прогностическая значимость содержания MMP-9 зависела от степени дифференцировки опухоли желудка: различия выживаемости при высоких (+ + / + + +) и низких (- / +) уровнях экспрессии протеиназы были статистически значимыми у пациентов с низкой степенью дифференцировки опухоли ($n = 64$; $p = 0,005$), и кривые выживаемости не различались у пациентов с умеренной степенью дифференцировки ($n = 22$; $p = 0,248$). При высокой степени дифференци-

Таблица 2

Трехлетняя выживаемость пациентов РЖ в зависимости от уровня экспрессии MMP и стадии заболевания, %

| Стадия | Экспрессия MMP-2 | | | Экспрессия MMP-9 | | |
|------------|------------------|-----------------|-------|------------------|-----------------|-------|
| | высокая (n = 46) | Низкая (n = 45) | p^a | высокая (n = 50) | низкая (n = 41) | p^a |
| ОВ | | | | | | |
| 0/I/II | 66,7 ± 19,2 | 90,5 ± 6,5 | 0,658 | 77,9 ± 14,1 | 79,1 ± 13,8 | 0,301 |
| III/IV | 40,3 ± 18,1 | 54,5 ± 11,9 | 0,801 | 38,0 ± 11,9 | 79,4 ± 10,6 | 0,052 |
| БРВ | | | | | | |
| 0/I/II | 62,3 ± 17,9 | 94,7 ± 5,1 | 0,108 | 40,7 ± 29,4 | 91,7 ± 8,0 | 0,047 |
| III/IV | 21,1 ± 16,6 | 48,5 ± 13,4 | 0,632 | 27,8 ± 11,8 | 65,5 ± 12,6 | 0,231 |

^a Оценка с помощью критерия log-rank.

ровки все пациенты данной группы живы и находятся под наблюдением без признаков прогрессирования.

При анализе прогностической ценности содержания MMP-2 с учетом степени гистологической дифференцировки опухоли отмечена такая же зависимость, как при анализе экспрессии MMP-9, однако кривые ОВ статистически значимо не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

С внедрением иммуногистохимического метода диагностики в повседневную практику врачи получили потенциальную возможность оценить индивидуальный прогноз для больного, опираясь на уровни экспрессии MMP-2 и MMP-9. В нашем исследовании в 46 из 91 (50,5%) случая опухолей желудка выявлена гиперэкспрессия MMP-2 и в 50 из 91 (54,9%) — экспрессия MMP-9. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы по изучению экспрессии металлопротеиназ при РЖ. Высокий уровень экспрессии MMP-2 выявляли в 55,6—74% опухолей желудка [18; 19], а высокий уровень MMP-9 — в 14—65,2% [18].

Мы продемонстрировали статистически значимую связь между экспрессией MMP-2 и MMP-9 и местным распространением опухоли, ее размерами. При опухолях с гиперэкспрессией MMP-2 отмечена более высокая частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($p < 0,001$).

Несмотря на короткие сроки наблюдения после хирургического лечения, мы выявили сокращение ОВ и БРВ при гиперэкспрессии MMP-9.

Осознание механизмов опухолевой инвазии и метастазирования, а также возможность определения патологического уровня белков позволяют использовать молекулярно-нацеленных (так называемых таргетных) препаратов в адъювантном режиме. С 2000 г. проводятся исследования по применению антиангиогенного препарата из группы ингибиторов металлопротеиназ — маримастата. Продемонстрированы результаты III фазы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором проводилась оценка эффективности этого нового препарата. В исследовании приняли участие 369 больных диссеминированным и местнораспространенным РЖ. Прием маримастата (10 мг) достоверно увеличил время до прогрессирования со 138 дней в группе плацебо до 160 дней в группе маримастата. Двухлетняя выживаемость составила 3 и 9% соответственно [6; 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень экспрессии MMP-2 и MMP-9 в первичном очаге РЖ влияет на инвазивный потенциал раковых клеток, а также играет важную роль в лимфогенном метастазировании и прогрессировании заболевания.

Увеличение экспрессии MMP-9 в первичной опухоли желудка связано с увеличением глубины опухолевой инвазии ($p < 0,001$), возможным прогрессированием опухолевого процесса ($p = 0,014$) и сокращением ОВ и БРВ больных РЖ ($p = 0,003$ и $p = 0,008$ соответственно).

Повышение экспрессии MMP-2 в меньшей степени влияет на инвазивный потенциал и прогноз новообразований РЖ, но является фактором прогноза лимфогенного метастазирования ($p < 0,001$).

Выявление гиперэкспрессии в первичной опухоли MMP-2 и MMP-9 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, что обуславливает необходимость рассмотрения вопроса об адъювантной терапии у больных РЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Металлопротеиназы как регуляторы неоплазии в злокачественных новообразованиях / Спирина Л. В., Кондакова И. В., Клишко Е. В., Какурина Г. В., Шишкин Д. А. // Сиб. онкол. журн. — 2007. — Т. 21, № 1. — С. 67—71.
2. Curran S., Murray G. I. Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their in tumour invasion and metastasis // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36, N 13. — P. 1621—1630.
3. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis / Yoon S. O., Park S. J., Yun C. H., Chang A. S. // J. Biochem. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 36. — P. 128—137.
4. Биологическая роль и регуляция матричных металлопротеиназ при раке / Давидсон Б., Райх Р., Рисберг Б., Несланд Я. М. // Арх. патол. — 2002. — Т. 64, № 3. — С. 47—53.
5. Lynch C. C., Matrisian L. M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication // Differentiation. — 2002. — Vol. 70. — P. 561—573.
6. Novel targets in gastric and esophageal cancer / Valverde C. M., Macarulla T., Casado E., Ramos F. J., Martinelli E., Tabernero J. // Clin. Rev. Oncol. Hematol. — 2006. — Vol. 59. — P. 128—138.
7. Соловьева Н. И. Матричные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорган. химия. — 1998. — № 24. — С. 217—226.
8. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry // Circul. Res. — 2003. — Vol. 92. — P. 827—839.
9. Matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in colorectal carcinoma invasion and metastasis / Li B. H., Zhao P., Liu S. Z., Yu Y. M., Han M., Wen J. K. // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 28, N 20. — P. 3046—3050.
10. Prognostic value of MMP-2, -9 and TIMP-1, -2 immunoreactive protein at the invasive front in advanced head and neck squamous cell carcinomas / Ondruschka C., Buhtz P., Motsch C., Freigang B., Schneider-Stock R., Roessner A., Boltze C. // Pathol. Res. Pract. — 2002. — Vol. 198, N 8. — P. 509—515.
11. Rundhaug J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // J. Cell Mol. Med. — 2005. — Vol. 9, N 2. — P. 267—285.
12. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression // Nat. Rev. Cancer. — 2002. — Vol. 2. — P. 161—174.
13. Делекторская В. В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 247 с.
14. Прогностическая значимость протеиназ у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи / Клишко Е. В., Кондакова И. В., Чойнзюнов Е. Л., Васильева О. С. // Бюлл. СО РАМН. — 2005. — № 2. — С. 82—91.
15. Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and -9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers // Biochimie. — 2005. — Vol. 87, N 3—4. — P. 287—297.
16. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in oral squamous cell carcinomas: manifestation and localization of their activity / Kato K., Hara A., Kuno T., Kitaori N., Huilan Z., Mori H., Toida M., Shibata T. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 131, N 6. — P. 340—346.
17. Expression of MMP-9 and TIMP-1 as prognostic markers in gastric carcinoma / De Mingo M., Moran A., Sanchez-Pernaute A., Iniesta P., Diez-Valladares L., Peres-Aquirre E., de Juan C., Garcia-Aranda C., Diaz-Lopez A., Garcia-Botella A., Martin-Antona E., Benito M., Torres A., Balibrea J. L. // Hepatogastroenterology. — 2007. — Vol. 54, N 73. — P. 315—319.
18. MMP-2 but not MMP-9 associated with COX-2 and survival in gastric cancer / Mrena J., Wiksten J.-P., Nordling S., Kokkola A., Ristimäki A., Haglund C. // J. Clin. Pathol. — 2006. — Vol. 59, N 6. — P. 618—623.
19. Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer / Kubben F. J., Sier C. F., van Duijn W., Griffioen G., Hanemaaijer R., van de Velde C. J., van Krieken J. H., Lamers C. B., Ver-

spaget H. W. // Br. J. Cancer. — 2006. — Vol. 94, N 7. — P. 1035—1040.
20. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial / Bramhall S. R., Hallissey M. T., Whiting J., Scholefield J., Tierney G., Stuart R. C., Hawkins R. E., McCul-

loch P., Maughan T., Brown P. D., Baillet M., Fielding J. W. L. // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 86. — P. 186—1870.

Поступила 04.10.2010

*Artem Sergeevich Zenyukov¹, Tatiana Federovna Borovskaya²,
Ivan Sokratovich Stilidi³, Maxim Petrovich Nikulin⁴,
Ella Khasanovna Kurpas⁵, Tatiana Vladimirovna Zenyukova⁶,
Sergey Viktorovich Bekov⁷, Stepan Bogdanovich Sagaidak⁸*

EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES-2 AND -9 IN GASTRIC CANCER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES

¹ Postgraduate Student, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Director, Khabarovsk Branch of N. N. Blokhin RCRC RAMS (164, Voronezhskoe sh., Khabarovsk, 680042, Russian Federation)

³ MD, PhD, Associated Member of RAMS, Professor, Head, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Pathologist, Pathology Department, Regional Clinical Oncology Center (164, Voronezhskoe sh., Khabarovsk, 680042, Russian Federation)

⁶ Postgraduate Student, Pathology Unit, Human Tumor Pathology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁷ MD, PhD, Head, Pathology Department, Regional Clinical Oncology Center (164, Voronezhskoe sh., Khabarovsk, 680042, Russian Federation)

⁸ MD, PhD, Head, 1st Oncology Department, Regional Clinical Oncology Center (164, Voronezhskoe sh., Khabarovsk, 680042, Russian Federation)

Address for Correspondence: Zenyukov Artem Sergeevich, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: misterzu@rambler.ru

Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 can degrade type IV collagen of extra cellular matrix and basal membranes. Gastric carcinomas tissues were obtained from 91 patients with gastric cancer who underwent curative resection. Expression of MMP-2 and MMP-9 was assessed by immunohistochemical staining. Hyperexpression of MMP-2 and MMP-9 was demonstrated in 50.5 and 54.9% of gastric carcinomas respectively. MMP-2 and MMP-9 expression correlated with advanced stage ($p = 0.002$, $p = 0.004$), depth of invasion ($p = 0.002$, $p < 0.001$) and lymph node metastasis ($p < 0.001$, $p = 0.088$). Hyperexpression of MMP-9 was associated with poor disease-free survival and overall survival ($p = 0.008$, $p = 0.003$).

Keywords: gastric cancer, matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9.

Лала Тофиковна Мамедова¹, Наталья Ивановна Лазарева²,
Людмила Ширалиевна Усманова³, Виктор Васильевич Кузнецов⁴

ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО, КОМБИНИРОВАННОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

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

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. м. н., профессор, заведующий, гинекологическое отделение 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 гинекологическое, Мамедова Лала Тофиковна;
e-mail: L.M.1972@mail.ru

Приводятся данные о 510 больных верифицированным раком шейки матки пожилого (60—74 года), старческого (75 лет и старше) и молодого (18—45 лет) возраста, которым проведено хирургическое, лучевое или комбинированное лечение. Рассмотрены виды и частота осложнений после проведенного лечения. Выявлено, что у больных раком шейки матки пожилого и старческого возраста осложнения возникают чаще после лучевого и комбинированного лечения, а у больных молодого возраста — после лучевого лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, пожилой возраст.

По материалам онкологической службы Москвы, среди населения в возрасте 60 лет и старше ежегодно регистрируется более 24 000 больных с впервые выявленными злокачественными опухолями. В 1997 и 2004 гг. пик заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций пришелся на возрастную группу 65—70 лет [1—4].

В структуре онкологических заболеваний в мире рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е, а в структуре онкогинекологических заболеваний имеет наибольший удельный вес — до 50% и занимает 1-е место в развивающихся странах среди новообразований гениталий и 3-е — в экономически развитых странах после рака тела матки и рака яичников. И это несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении.

С 1990 по 2006 г. заболеваемость РШМ в России снизилась с 6,0 до 5,0% [1; 3]. В странах СНГ за данный период отмечена различная тенденция заболеваемости РШМ. Так, в Узбекистане, Казахстане и Азербайджане зарегистрирован рост данного показателя, в Молдавии, Белоруссии и Армении — снижение [2; 4].

Среди онкогинекологической патологии в России в 2007 г. РШМ занимал 2-е место (после рака тела матки). Наиболее высокая заболеваемость РШМ в России отмечена в Чечне, Тыве, Карелии, наиболее низкая — в Ульяновской и Брянской областях; среди стран СНГ наиболее высокий показатель зарегистрирован в Киргизии, наиболее низкий — в Азербайджане.

Несмотря на относительное снижение заболеваемости инвазивным РШМ за последние 10 лет, особенно среди женщин в возрасте 30—59 лет, отмечается тенденция к росту заболеваемости РШМ женщин пожилого и старческого возраста, что связано с ростом численности населения старших возрастных групп [1—3].

На страницах отечественной и зарубежной печати дискутируется вопрос о методах лечения больных РШМ пожилого и старческого возраста, что и явилось основанием для проведения настоящей работы [5—8]. В статье рассмотрен характер осложнений после различных методов лечения РШМ у женщин пожилого и старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили ретро- и проспективные данные о 510 больных первичным гистологически верифицированным РШМ I, II и III клиниче-

ских стадий в возрасте от 21 до 80 лет, которым проведено хирургическое, лучевое или комбинированное лечение. При этом 271 (53,1%) больная получала лечение в гинекологическом отделении НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и 239 (46,9%) — в отделении онкогинекологии городской клинической больницы № 1 им. А. Аббасова г. Баку Министерства здравоохранения Азербайджана с 1990 по 1999 г.

Все больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили больные РШМ пожилого (60—74 года) и старческого (75 лет и старше) возраста, группу сравнения — женщины молодого возраста (18—45 лет). Средний возраст больных в основной группе составил $65 \pm 0,3$ года, в группе сравнения $38 \pm 0,4$ года. Из 510 (100%) больных 251 (49,2%) были в возрасте 18—45 лет, 259 (50,8%) — в возрасте 60 лет и старше.

Стадию заболевания определяли в соответствии с международными классификациями FIGO и TNM (1997) на основании данных бимануального ректовагинального и морфологического исследования, цисто-, ректоскопии, ультразвуковой сонографии, рентгенологического исследования и компьютерной томографии. Окончательное определение стадии осуществляли по результатам гистологического исследования послеоперационных препаратов, что в ряде случаев повлекло за собой изменение клинической стадии заболевания.

В результате из 510 (100%) больных РШМ у 170 (33,4%) диагностирована I клиническая стадия заболевания, при этом у 36 (7,2%) — микроинвазивный РШМ (стадия Ia), II клиническая стадия выявлена у 210 (41,2%) больных, III стадия — у 130 (25,4%).

В основной группе из 259 (100%) больных I стадия РШМ диагностирована у 83 (32,0%), II стадия — у 110 (42,5%) и III стадия — у 66 (25,5%).

В группе сравнения из 251 (100%) больной I стадия РШМ установлена у 87 (34,7%), II — у 100 (39,8%) и III стадия — у 64 (25,5%). Таким образом, как в основной группе, так и в группе сравнения наибольшее число составили больные со II стадией заболевания (42,5 и 39,8% соответственно).

Всем больным в зависимости от стадии заболевания и наличия или отсутствия сопутствующей экстрагенитальной патологии проведено хирургическое, лучевое или комбинированное лечение.

Из 510 (100%) больных РШМ хирургическое лечение было проведено в 79 (15,5%), лучевое — в 285 (55,9%) и комбинированная терапия — в 146 (28,6%) случаях (табл. 1).

Из 259 больных основной группы только хирургическое лечение проведено у 29 (11,2%), лучевое — у 181 (69,9%) и комбинированное — у 49 (18,9%). Из 251 больной группы сравнения хирургическое лечение проведено у 50 (19,9%), лучевое — у 104 (41,5%) и комбинированное — у 97 (38,6%).

Виды хирургических вмешательств, выполненные в исследуемых группах, представлены в табл. 2. Таким образом, из 225 больных РШМ расширенная экстирпация матки с придатками (РЭМП) или без придатков (РЭМБП) — операция Вертгейма в различных модификациях — выполнена 173 (76,9%) больным; экстирпация матки с придатками (ЭМП) или без придатков (ЭМБП) —

50 (22,2%) женщинам; ЭМП и резекция большого сальника (РБС) — 2 (0,9%) пациенткам.

В основной группе РЭМП (или РЭМБП) проведена у 37 (47,4%) больных, ЭМП (или ЭМБП) — у 39 (50,0%), ЭМП и РБС — у 2 (2,6%).

В группе сравнения РЭМП (или РЭМБП) выполнена 136 (92,5%) и ЭМП (или ЭМБП) — 11 (7,5%) больным.

Как видно из приведенных данных, в основной группе у 50,0% больных выполнена ЭМП, несколько реже — РЭМП (47,4%). Основным объемом хирургического вмешательства в группе сравнения была РЭМП, которая выполнена у 92,5% больных.

Из 510 (100%) больных РШМ комбинированное лечение проведено у 146 (28,6%) (табл. 3). Из 146 (100%) больных РШМ, подвергнутых комбинированному лечению, 49 (33,6%) составляли женщины основной группы и 97 (66,4%) — группы сравнения. Комбинированный метод многовариантен: облучение может предшествовать операции либо осуществляться после нее или проводиться перед операцией и после нее.

Из 146 (100%) больных РШМ 42 (28,8%) на первом этапе лечения проводилась предоперационная лучевая терапия, включающая как дистанционную гамма-терапию (ДГТ) малого таза или внутриволостную лучевую терапию (ВнПТ), так и их сочетание (см. табл. 3). У 33 (22,6%) больных РШМ дополнительное лучевое лечение проводилось и в послеоперационном периоде, что было связано с результатами гистологического исследования послеоперационных препаратов. В основном это были больные группы сравнения ($n = 26$). Согласно данным, приведенным в табл. 3, основной методикой комбинированного лечения в обеих группах пациенток было сочетание хирургического вмешательства с послеоперационной лучевой терапией (79,6% среди больных старше 60 лет и 67,0% — моложе 45 лет). Чаще всего в обеих исследуемых группах на втором этапе комбинированного лечения проводилась сочетанная лучевая терапия (СЛТ).

Из 510 (100%) больных РШМ 285 (55,9%) проведено только лучевое лечение (табл. 4). Причем из 285 (100%) больных большинство находилось в периоде менопаузы — 181 (63,5%) женщина, больные репродуктивного возраста подверглись этому методу лечения только в 104 (36,5%) случаях.

Таким образом, в обеих исследуемых группах больных в основном проводилась СЛТ — у 166 (91,7%) больных в основной и у 96 (92,3%) — в контрольной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ причин и рассмотрение возможных мер предупреждения осложнений составляют существенный раздел всей проблемы лечения онкогинекологических больных.

Наиболее часто в области мочевыводящих путей возникают такие осложнения, как мочеточничково-влагалищные свищи (1—2%), пузырно-влагалищные свищи (< 1%), гипотония (атония) мочевого пузыря (3%), проявляющаяся в затруднении его опорожнения, недержание мочи, ранения мочевого пузыря, повреждение мочеточников во время операции [9]. Наиболее высокая частота урологических осложнений развивается после операции Вертгейма [10; 11].

Таблица 1

Распределение больных РШМ в зависимости от возраста и метода лечения (n = 510)

| Метод лечения | Возраст, годы | | | | Всего | |
|-----------------|---------------|------|-------------|------|-------|------|
| | 45 и моложе | | 60 и старше | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Хирургический | 50 | 19,9 | 29 | 11,2 | 79 | 15,5 |
| Лучевой | 104 | 41,5 | 181 | 69,9 | 285 | 55,9 |
| Комбинированный | 97 | 38,6 | 49 | 18,9 | 146 | 28,6 |
| Всего | 251 | 100 | 259 | 100 | 510 | 100 |

Расширение объема хирургического вмешательства при РШМ, стремление к радикальному удалению тазовой клетчатки с заключенными в ней лимфатическими узлами иногда приводят к появлению тяжелых послеоперационных осложнений, таких, как забрюшинные лимфатические кисты и лимфостазы нижних конечностей. Наиболее опасным в клинике лимфатических кист является присоединение инфекции и образование абсцесса забрюшинного пространства (менее 5%). Помимо этого среди осложнений хирургического лечения РШМ следует отметить повышенную кровоточивость тканей, эмболию легочной артерии или ее мелких ветвей (1—2%), пневмонию (10%), непроходимость кишечника (1%), флегмоны (7%) и флебиты (1—2%) [12].

По нашим данным, в основной группе из 29 (100%) больных, подвергнутых различным хирургическим вмешательствам, только у 3 (10,3%) возникли прекультевые

воспалительные инфильтраты. В группе сравнения из 50 (100%) больных, подвергнутых различным хирургическим вмешательствам, осложнения возникли у 10 (20,0%): лимфоциты — у 4 (8,0%), гематомы — у 2 (4,0%), непроходимость кишечника — у одной (2,0%) и лимфостаз нижних конечностей — у 3 (6,0%).

Таким образом, после различных хирургических вмешательств, проведенных 79 больным РШМ двух возрастных групп, у женщин пожилого и старческого возраста осложнения наблюдались в 2 раза реже, чем у больных РШМ молодого возраста (10,3 и 20,0% соответственно). Это можно объяснить различными объемами хирургических вмешательств в разных возрастных группах больных, а именно более радикальными хирургическими вмешательствами, выполненными больным РШМ 18—45 лет, хотя приведенные данные статистически недостоверны.

После лучевой терапии по поводу РШМ наиболее часто возникают различные лучевые реакции кожи и слизистых оболочек (радиоэпителииты шейки матки, влагалища) и осложнения в области мочевого пузыря (радиационные циститы), кишечника (энтероколит, ректит), а также нарушения состава периферической крови (нейтропения).

Согласно классификации М. С. Бардычева (1988), местные лучевые повреждения подразделяются на ранние и поздние.

К ранним относятся лучевые повреждения, которые развиваются в процессе прохождения лучевой терапии или в ближайшие 3 мес после ее окончания. К поздним лучевым повреждениям относятся местные лучевые повреждения, развивающиеся через 3 мес после окончания лучевого лечения или спустя несколько лет.

Из 181 (100%) больной основной группы, которым проведено лучевое лечение, наблюдались ранние лучевые реакции и осложнения у 121 (66,9%), в том числе радиоэпителииты — у 55 (30,4%), энтероколиты — у 12 (6,6%), ректиты — у 22 (12,3%), циститы — у 20 (11,0%), нейтропения — у 12 (6,6%).

В группе сравнения из 104 (100%) больных, которым проведено лучевое лечение, ранние лучевые реакции и осложнения возникли у 61 (58,7%), в том числе радиоэпи-

Таблица 2

Распределение больных РШМ в зависимости от объема хирургического вмешательства в разных возрастных группах (n = 225)

| Вид операции | Возраст, годы | | | | Всего | |
|--------------|---------------|------|-------------|------|-------|------|
| | 45 и моложе | | 60 и старше | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| РЭМП | 131 | 89,1 | 37 | 47,4 | 168 | 74,7 |
| РЭМБП | 5 | 3,4 | — | — | 5 | 2,2 |
| ЭМП | 2 | 1,4 | 39 | 50,0 | 41 | 18,2 |
| ЭМБП | 9 | 6,1 | — | — | 9 | 4,0 |
| ЭМП + РБС | — | — | 2 | 2,6 | 2 | 0,9 |
| Всего | 147 | 100 | 78 | 100 | 225 | 100 |

Таблица 3

Методики комбинированного лечения больных РШМ в разных возрастных группах (n = 146)

| Методики лечения | Возраст, годы | | | | Всего | |
|--|---------------|------|-------------|------|-------|------|
| | 45 и моложе | | 60 и старше | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Операция + лучевая терапия | 65 | 67 | 39 | 79,6 | 104 | 71,2 |
| Лучевая терапия + операция | 6 | 6,2 | 3 | 6,1 | 9 | 6,2 |
| Лучевая терапия + операция + лучевая терапия | 26 | 26,8 | 7 | 14,3 | 33 | 22,6 |
| Всего | 97 | 100 | 49 | 100 | 146 | 100 |

телииты — у 29 (27,9%), энтероколиты — у 7 (6,7%), ректиты — у 14 (13,5%), циститы — у 6 (5,8%), нейтропения — у 5 (4,8%).

Таким образом, после лучевого лечения осложнения и лучевые реакции чаще наблюдались у женщин пожилого и старческого возраста (66,9%). В обеих исследуемых группах больных РШМ чаще всего отмечались радиоэпителииты, составившие в основной группе 30,4% и в группе сравнения — 27,9%.

Из 49 больных РШМ пожилого и старческого возраста, подвергнутых комбинированному лечению, осложнения возникли у 58,0%, а из 97 больной РШМ молодого возраста — у 37,1%. Следовательно, у больных РШМ пожилого и старческого возраста после комбинированного лечения осложнения возникали в 1,5 раза чаще (58,0%), чем у больных молодого возраста (37,1%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что у больных РШМ пожилого и старческого возраста осложнения возникают чаще после лучевого (66,9%) и комбинированного (58,0%) лечения, а у больных молодого возраста — после лучево-

го лечения (58,7%). В то же время после хирургического лечения у больных старше 60 лет осложнения отмечались в 2 раза реже (10,3%), чем у больных моложе 45 лет (20%).

Исходя из полученных нами результатов можно прийти к выводу, что возраст как самостоятельный фактор при условии полноценного предоперационного обследования, проведении адекватного анестезиологического пособия и медикаментозной коррекции основных показателей гомеостаза в послеоперационном периоде не является противопоказанием к хирургическому лечению больных РШМ пожилого и старческого возраста и достоверно не влияет на частоту и характер осложнений лечения [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в СССР в 1989—1990 гг. / Аксель Е. М., Двойрин В. В., Баршина Н. В., Милитосян Н. А., Новоселов А. С., Майорова Г. Б., Ефимова С. С. — М., 1990. — С. 22—25 с.
2. Аксель Е. М., Двойрин В. В., Трапезников Н. Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1995 г. — М., 1996. — С. 31—32.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — С. 8—122.
4. Злокачественные новообразования в странах СНГ / Н. Н. Трапезников, В. В. Двойрин, Ж. Н. Абдурахманов, Д. А. Алиев // Вестн. РОНЦ. — 1997. — № 3. — С. 3—18.
5. Рак шейки матки / Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И., Морхов К. Ю., Грицай А. Н. // Клиническая онкогинекология / Под ред. В. П. Козаченко — М.: Медицина, 2005. — С. 101—154.
6. Васильева Ю. Я. Оптимизация методов лечения рака шейки матки у больных молодого возраста: Дис... канд. мед. наук. — Ростов, 1998. — 165 с.
7. Сидоренко Ю. С., Неродо Г. А., Чернявская Г. Я. Особенности течения рака шейки матки у больных молодого возраста // Злокачественные новообразования у лиц молодого возраста. — Ростов, 1991. — С. 95—102.
8. Рак шейки и тела матки: лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137 / Марьяна Л. А., Чехонадский В. Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В. — М.: Вентана-Граф, 2008. — 432 с.
9. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy / Hatch K. D., Parham G., Shingleton H. M., Orr J. W. Jr, Ausnin. J. M. Jr. // Gynecol. Oncol. — 1984. — Vol. 19. — P. 17—23.
10. Бохман Я. И. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.

Таблица 4

Виды лучевой терапии РШМ в разных возрастных группах (n = 285)

| Вид лучевой терапии | Возраст, годы | | | | Всего | |
|---------------------|---------------|------|-------------|------|-------|------|
| | 45 и моложе | | 60 и старше | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ДГТ | 5 | 4,8 | 13 | 7,2 | 18 | 6,3 |
| ВНПТ | 3 | 2,9 | 2 | 1,1 | 5 | 1,8 |
| СЛТ | 96 | 92,3 | 166 | 91,7 | 262 | 91,9 |
| Всего | 104 | 100 | 181 | 100 | 285 | 100 |

11. Lowe J., Mauger G., Carmichael J. The effect of Wertheim Hysterectomy upon bladder and urethral function // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 139. — P. 826—34.

12. Quinn M. A., Benedet J. L., Odicino F. Carcinoma of the cervix

uteri // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2006. — Vol. 95 (suppl. 1). — P. S43—S104.

Поступила 09.06.2010

*Lala Tofikovna Mamedova¹, Natalia Ivanovna Lazareva²,
Lyudmila Shiraliyevna Usmanova³, Viktor Vasilievich Kuznetsov⁴*

COMPLICATIONS OF SURGICAL, COMBINED MODALITY AND RADIATION TREATMENT FOR CERVICAL CARCINOMA IN ELDERLY AND SENILE WOMEN

¹ MD, PhD, Researcher, Gynecology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Leading Researcher, Gynecology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Professor, Head, Gynecology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for Correspondence: Mamedova Lala Tofikovna, Gynecology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: L.M.1972@mail.ru

The paper describes data of 510 elderly (aged 60 to 74 years), senile (75 years and older) and younger (18 to 45 years) women with verified cervical cancer undergoing surgery, radiation or combined modality treatment. Types and frequency of complications following treatment were analyzed. Elderly and senile patients with cervical cancer developed complications more frequently after radiation and combined modality treatment, while younger patients had more complications following irradiation.

Key words: cervical cancer, advanced age.

Али Мурадович Мудунов¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ С ПОРАЖЕНИЕМ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей 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 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей, Мудунов Али Мурадович; e-mail: ali.mudunov@inbox.ru

Рецидивные опухоли в области головы и шеи представляют собой распространенные опухолевые процессы с комбинированным поражением структур основания черепа. В исследование включен 41 пациент с различными рецидивными опухолями в области головы с поражением основания черепа. Среди них 4 (9,8%) доброкачественных и 37 (90,2%) злокачественных опухолей. В лечении злокачественных опухолей использовали лучевую терапию в самостоятельном варианте в 2 (5,4%) случаях, хирургические вмешательства — в 34 (91,9%), из них комбинированное лечение (лучевая + операция) — в 7 (18,9%). Для удаления опухолей использовали различные варианты доступов к основанию черепа в комбинации с реконструктивно-пластическими этапами. В 23 (56,1%) случаях зарегистрировано дальнейшее прогрессирование процесса в виде реализации повторных рецидивов с летальными исходами: чаще всего у пациентов с рецидивными формами сарком (92,3%), реже при различных формах рака придаточных пазух (41,7%). У 26,8% пациентов безрецидивное течение отмечено в сроки от 2 до 6 лет. Сделан вывод, что основное влияние на прогрессирование заболевания после лечения у больных с первичными рецидивами и поражением основания черепа оказывает морфологический вариант опухоли. Самой неблагоприятной группой являются пациенты с первичными рецидивами сарком. У пациентов этой группы повторная операция позволяет добиться выздоровления в каждом четвертом случае.

Ключевые слова: основание черепа, рецидивные опухоли, комбинированные вмешательства, реконструкция дефектов, отдаленные результаты.

Рецидивные опухоли в области головы и шеи, как правило, представляют собой распространенные опухолевые процессы с комбинированным поражением структур лицевого скелета и центральных отделов черепа. В большинстве случаев эти опухоли подвергались ранее радикальным хирургическим вмешательствам или неадекватной лучевой терапии. Некоторые пациенты из этой группы сохраняют шансы на выполнение радикального хирургического лечения даже при поражении структур основания черепа несмотря на предшествующее лечение. Следует отметить, что в тех случаях, когда рецидивные опухоли реализуются спустя короткое время после лучевой терапии радикальными дозами (более 60 Гр), выполнение хирургического вмешательства сопряжено с неоправданно высоким риском развития смертельно опасных осложнений в послеоперационном периоде [1]. В связи с этим необходимо четкое планирование лечебной тактики у пациентов этой сложной группы [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 41 пациент с различными рецидивными опухолями в области головы и шеи, которые сопровождались поражением основания черепа. Пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в нашей клинике с 1992 по 2008 г. Среди них у 4 (9,8%) были доброкачественные и у 37 (90,2%) злокачественные опухоли. Основные морфологические варианты среди доброкачественных опухолей: плеоморфная аденома слюнооточного отростка околоушной слюнной железы — 2, амелобластома нижней челюсти — 1, краниальный фасциит — 1; среди злокачественных: плоскоклеточный рак и аденокарцинома придаточных пазух и полости носа — 12, аденокарцинома клеток решетчатого лабиринта — 1, синоназальная меланома — 1, распространенные рецидивы базальноклеточного рака кожи лица с поражением основания черепа — 7, мягкотканые саркомы (злокачественная фиброзная гистиоцитома, рабдомиосаркома, злокачественная шваннома, синовиальная саркома) — 8, костные саркомы (остеосаркома, хондросаркома) — 5.

Основными локализациями первичного процесса являлись придаточные пазухи полости носа — 13 (31,7%), распространенные костные опухоли черепа — 8 (19,5%), рецидивные опухоли кожи головы и лица — 9 (22%), распространенные опухоли мягких тканей черепа — 3 (7,3%), подвисочная ямка — 7 (17,1%).

Доброкачественные опухоли подвергались удалению. При лечении злокачественных опухолей использовали лучевую терапию в самостоятельном варианте — 2 (5,4%), хирургические вмешательства в 34 (91,9%) случаях, из них комбинированное лечение (лучевая + операция) в 7 (18,9%), в основном при эпителиальных злокачественных опухолях (рак слизистой оболочки околоносовых пазух; в одном случае применена паллиативная химиотерапия. Основными видами хирургических вмешательств являлись трансфациальные субкраниальные резекции структур наружного основания черепа в различном объеме (от боковой ринотомии с резекцией решетчатой пластинки до комбинированной резекции половины лицевого скелета и экзентерации тканей подвисочной ямки) — 23 (67,6%); краниофациальные резекции в 2 (5,9%) случаях; различные варианты боковых доступов (субтемпоральный, трансмадибулярный, трансцервикальный) — 7 (20,6%); задний субокципитальный доступ в 2 (5,9%) случаях. Выполнение расширенных комбинированных резекций структур краниофациальной зоны ведет к образованию обширных дефектов в указанной области, которые сами могут являться источником развития выраженных осложнений в послеоперационном периоде. В связи с этим подобные вмешательства часто обуславливают необходимость выполнения реконструктивно-пластических операций [3; 4].

В нашем исследовании пластическое восстановление дефектов в области основания черепа было выполнено 12 (35,3%) пациентам, из них у 5 в качестве пластического материала использовали перикраниальный надкостничный лоскут и височную мышцу, у 3 — перемещенные лоскуты с включением большой грудной мышцы, еще у 3 — лоскуты с включением широчайшей мышцы спины и у одного — лоскут с включением трапецевидной мышцы. При этом в 6 случаях выполняли пластику дефектов твердой мозговой оболочки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 23 (56,1%) больных зарегистрировано дальнейшее прогрессирование процесса в виде реализации повторных рецидивов с летальными исходами, у одного из них — отдаленные метастазы в легких. В 82,6% случаев из

указанных 23 повторные рецидивы реализовались в сроки до 1 года. Анализ причин летальных исходов продемонстрировал следующие результаты. Чаще всего повторные рецидивы возникали у пациентов с рецидивными формами сарком (92,3%), причем во всех случаях выполнялись хирургические вмешательства. Значительно реже повторные рецидивы, приводящие к летальным исходам, развивались у пациентов с плоскоклеточным и аденоклеточным раком придаточных пазух носа (41,7%). Наиболее благоприятную группу составили пациенты с рецидивами базальноклеточного рака кожи лица, при которых всего лишь в одном (14,3%) случае повторный рецидив привел к прогрессированию заболевания с летальным исходом. Во всех указанных случаях основным методом лечения являлся хирургический, при этом радикальные вмешательства были выполнены в 77% случаев.

В настоящее время 7 (17,1%) пациентов живы с повторным рецидивом заболевания более 4 лет, из них в одном случае с отдаленным метастазом аденоклеточного рака в легких. У остальных 11 (26,8%) больных не было отмечено прогрессирования заболевания при длительности наблюдения от 2 до 6 лет. Радикальные вмешательства были выполнены в 94% случаев.

ВЫВОДЫ

Основное влияние на прогрессирование заболевания после лечения у больных с первичными рецидивами и поражением основания черепа оказывает морфологический вариант опухоли. Самой неблагоприятной группой являются пациенты с первичными рецидивами сарком независимо от их гистологической принадлежности. Расширенно-комбинированные хирургические вмешательства являются методом выбора при лечении рецидивных опухолей в области основания черепа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Microvascular Reconstruction of the Skull Base: A Clinical Approach to Surgical Defect Classification and Flap Selection / Pusic A. L., Chen C. M., Patel S., Cordeiro P. G., Shah J. P. // Skull Base. — 2007. — N 17. — P. 5—16.
2. Liu J. K., Niazi Z., Couldwell W. T. Reconstruction of the skull base after tumor resection: an overview of methods // Neurosurg. Focus. — 2002. — Vol. 5, N 12. — P. 1—5.
3. Reconstruction of Lateral Skull Base Defects after Tumor Ablation / Thurnher D., Novak C. B., Neligan P. C., Gullane P. J. // Skull Base. — 2007. — N 17. — P. 79—88.
4. Day T. A., Davis B. K. Skull base reconstruction and rehabilitation // Otolaryngol. Clin. North. Am. — 2001. — N 34. — P. 1241—1257.

Поступила 12.11.2010

Ali Muradovich Mudunov

**TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECURRENT
HEAD AND NECK TUMORS INVOLVING SKULL BASE**

*MD, PhD, Senior Researcher, Upper Respiratory and Digestive Tumor Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)*

Address for Correspondence: Mudunov Ali Muradovich, Upper Respiratory and Digestive Tumor
Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation; e-mail: ali.mudunov@inbox.ru

Recurrent head and neck tumors are advanced neoplastic diseases with combined involvement of the skull base. A total of 41 patients with various recurrent tumors of the head and neck and skull base involvement were enrolled in this study, including 4 (9.8%) cases with benign and 37 (90.2%) cases with malignant tumors. Treatment for malignant tumors included radiotherapy alone in 2 (5.4%) and surgery in 34 (91.9%) cases including 7 (18.9%) cases receiving surgery in combination with radiation. Tumor removal was made using a variety of approaches to the skull base and reconstruction. Disease progression as second fatal recurrence was reported in 23 (56.1%) patients including mainly (92.3%) recurrent sarcoma cases and rarer patients with various cancers of the sinus (41.7%). 26.8% of patients were alive and disease free for 2 to 6 years. Tumor morphology was found the most important factor of disease progression following treatment in patients with first recurrence involving the skull base. Patients with first recurrence of sarcoma are at the highest risk. In this patient category second surgery is curative in one forth of cases.

Key words: skull base, recurrent tumors, combination treatment, defect reconstruction, follow-up outcomes.

Владимир Георгиевич Поляков¹, Татьяна Леонидовна Ушакова²,
Али Мурадович Мудунов³, Марина Аркадьевна Осипова⁴,
Игорь Викторович Глеков⁵

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАБДОМИОСАРКОМЫ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ

¹ Д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, заместитель директора, НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., врач, отделение опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., профессор, заведующий, отделение лучевой терапии НИИ детской онкологии и гематологии 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 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей, Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Диагностика и лечение рабдомиосаркомы параменингеальной локализации у детей представляет значительную проблему. В исследование включены 20 детей с рабдомиосаркомой подобной локализации. Всем пациентам лечение начинали с химиотерапии, после чего в зависимости от выраженности эффекта либо удаляли опухоль (n = 11), либо проводили консервативное лечение (n = 9). В 40% случаев отмечена выраженная регрессия опухоли (более 50%) после окончания химиотерапии. У 9 (45%) пациентов удалось провести консервативное лечение и добиться полной регрессии опухоли. В 11 случаях удалена остаточная опухоль в ходе выполнения хирургических вмешательств в различном объеме. Живы 12 (60%) детей в сроки от 8 мес до 3,5 года после окончания лечения. В группе оперированных детей результаты лучше, чем в группе консервативного лечения.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, детский возраст, параменингеальная локализация, химиолучевая терапия, хирургические вмешательства.

Диагностика и лечение злокачественных новообразований головы и шеи у детей представляют значительную проблему. Особенно большие сложности возникают при глубоко расположенных опухолях, граничащих со структурами основания черепа, так называемых параменингеальных опухолях. В большинстве случаев злокачественные параменингеальные новообразования в детском возрасте представлены рабдомиосаркомой. При этом в 80% случаев рабдомиосаркома появляется в возрасте моложе 12 лет. В целом рабдомиосаркома составляет 19% всех сарком. Чаще всего (45%) они локализованы в области головы и шеи. В основном поражаются глазница

(25%), носоглотка, височная кость, полость носа и околоносовые пазухи (20%), а также крылонебная и подвисочная ямки, среднее ухо [1; 2]. Гистологически различают 4 варианта рабдомиосаркомы: эмбриональный (> 70%), альвеолярный, смешанный и плеоморфный. Кроме того, выделяют особый вариант рабдомиосаркомы, при котором опухоль локализуется преимущественно в области носоглотки и синоназального тракта, — ботриоидный, получивший благодаря характерному виду название «многоузловая гроздьевидная опухоль». При ботриоидной рабдомиосаркоме прогноз считается наиболее благоприятным. Плеоморфный вариант встречается реже всего и в основном в пожилом возрасте.

Для рабдомиосаркомы характерно частое вовлечение в опухолевый процесс соседних анатомических структур. В 40% случаев происходит метастазирование в ре-

гионарные лимфатические узлы, кости и легкие, реже в костный мозг, мягкие ткани, печень и головной мозг [3; 4]. Рабдомиосаркома, особенно ее эмбриональный вариант, высокочувствительна к химио- и лучевой терапии. В настоящее время при лечении рабдомиосаркомы используется комплексный подход с применением полихимиотерапии (винкристин, циклофосфамид, доксорубин), лучевой терапии и операции. Следует отметить, что хирургические вмешательства при рабдомиосаркоме в большинстве случаев не являются основным методом лечения первичного очага и служат методом выбора для лечения остаточных или рецидивных опухолей [5—7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2004 по 2009 г. в клинике опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН пролечены 20 детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с использованием химиолучевой терапии (ХЛТ) в комбинации с удалением опухоли. Мальчиков было больше, чем девочек, — 63 и 37% соответственно. Большинство детей были в возрасте от 3 до 10 лет с пиком в 7 лет, что характерно для рабдомиосаркомы головы и шеи в целом. Самую многочисленную группу составляли дети с опухолями полости носа и околоносовых пазух (50%), на втором по частоте месте находились опухоли крылонебной и подвисочной ямок (18%), а также среднего уха (10%). Реже поражались носоглотка (8%) и мягкие ткани околоушно-жевательной и височной области (8%). Все перечисленные новообразования имели тенденцию к выраженному местно-деструктивному инфильтративному росту. К моменту установления диагноза в силу своей агрессивности и отсутствия специфических признаков опухоли характеризовались значительной местной распространенностью с поражением нескольких анатомических зон. Заболевание I степени по системе TNM регистрировалось в 2% случаев, II степени — в 68%, III степени — в 23% и IV степени — в 7%. У 78% больных опухоли были размером более 5 см.

После верификации диагноза на первом этапе проводили полихимиотерапию по различным схемам с включением винкристина, циклофосфамида, доксорубина, ифосфамида, эпопозида. После 4 курсов оценивали динамику опухолевого процесса и решали вопрос о возможности радикальной операции или лучевой терапии. С учетом значительной первичной распространенности опухолей этой локализации хирургическое вмешательство выполняли только при возможности радикального удаления опухоли, когда было достигнуто значительное ее сокращение, либо по окончании консервативного лечения при наличии резидуальной опухоли. В неоперабельных случаях проводили лучевую терапию по радикальной программе и продолжали лекарственное лечение. Следует отметить, что до настоящего времени не решен вопрос о выборе активной хирургической тактики или консервативного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения зависели от эффективности химиотерапии (ХТ), стадии заболевания, размеров опухоли, наличия деструкции кости, удлинения интервалов между курсами химио- и лучевой терапии, возможности

радикального удаления резидуальной опухоли и степени лечебного патоморфоза. У 8 (40%) детей на первом этапе лечения (после окончания ХТ) была достигнута выраженная регрессия опухоли (более 50%), что позволило выполнить радикальные хирургические вмешательства 7 больным. Остальные 12 детей продолжали получать консервативное лечение (ХЛТ), по окончании которого операции проведены еще 4 больным с резидуальной опухолью. Таким образом, в 45% (n = 9) случаев удалось добиться полной резорбции опухоли в области первичного очага после окончания ХЛТ. Из хирургических вмешательств в основном применяли удаление опухоли с экзентерацией тканей подвисочной ямки и резекцией ветви нижней челюсти или мандибулотомией с восстановлением непрерывности, в ряде случаев в комбинации с резекцией верхней челюсти и частичной резекцией височной кости. У всех больных восстанавливали дефицит утраченных тканей подвисочной ямки с помощью различных мышечных лоскутов, чаще с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы на стороне вмешательства. В 2 случаях комбинированный дефект тканей подвисочной ямки и слизистой оболочки рта замещали перемещенным кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы, в одном наблюдении дефект нижней челюсти восстановили фрагментом малоберцовой кости с кожно-мышечным лоскутом на микрососудистых анастомозах. Во всех случаях достигнута быстрая функциональная реабилитация.

После окончания лечения 12 (60%) детей живы в сроки от 8 мес до 3,5 года. При этом в группе оперированных больных живы 9 (81,8%) детей, в группе консервативного лечения — 3 (33,3%). Остальные умерли в различные сроки от окончания лечения в связи с рецидивами и прогрессированием опухоли.

ВЫВОДЫ

Современные режимы ХТ в 40% случаев позволяют достичь выраженной регрессии опухоли у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации. В 45% случаев удается добиться полной резорбции опухоли после окончания полного курса ХЛТ. Результаты лечения в группе оперированных детей с остаточными опухолями после окончания ХТ или ХЛТ оказались значительно лучше, чем в группе консервативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of localized nonorbital, nonparameningeal head and neck rhabdomyosarcoma: lessons learned from intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV / Pappo A. S., Meza J. L., Donaldson S. S., Wharam M. D., Wiener E. S., Qualman S. J., Maurer H. M., Crist W. M. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — N 21. — P. 638—645.
2. Weiss S. W., Goldblum J. R. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* — 4th ed. — St. Louis: Mosby, 2001. — P. 140.
3. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study / Lawrence W. Jr., Hays D. M., Heyn R., Tefft M., Crist W., Beltangady M., Newton W. Jr., Wharam M. // *Cancer.* — 1987. — N 60. — P. 910—915.
4. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: a study of 26 patients / Nayar R. C., Prudhomme F., Parise O. Jr., Gandia D., Lubinski B., Schwaab G. // *Laryngoscope.* — 1993. — N 103. — P. 1362—1366.
5. Nakhleh R. E., Swanson P. E., Dehner L. P. Juvenile (embryonal and alveolar) rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults. A clinical, pathologic, and immunohistochemical study of 12 cases // *Cancer.* — 1991. — N 67. — P. 1019—1024.

6. Hicks J., Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children // Oral Oncol. — 2002. — N 38. — P. 450—459.

7. Rhabdomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses in adults and children / Callender T. A., Weber R. S., Janjan N., Benjamin R.,

Zaher M., Wolf P., El-Naggar A. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — N 112. — P. 252—257.

Поступила 12.11.2010

*Vladimir Georgievich Polyakov¹, Tatiana Leonidovna Ushakova²,
Ali Muradovich Mudunov³, Marina Arkadievna Osipova⁴,
Igor Viktorovich Glekov⁵*

IMMEDIATE AND FOLLOW-UP TREATMENT OUTCOMES IN CHILDREN WITH PARAMENINGEAL RHABDOMYOSARCOMA

¹ MD, PhD, Associate Member of RAMS, Professor, Deputy Director, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

² MD, PhD, Senior Researcher, Head and Neck Tumor Department, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Upper Respiratory and Digestive Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Physician, Head and Neck Tumor Department, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Professor, Head, Radiotherapy Department, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)

Address for Correspondence: Mudunov Ali Muradovich, Upper Respiratory and Digestive Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation; e-mail: ali.mudunov@inbox.ru

The diagnosis and treatment of childhood parameningeal rhabdomyosarcoma is a rather difficult problem. This study was performed in 20 children with parameningeal rhabdomyosarcoma. All the patients first received chemotherapy and continued with tumor removal (n = 11) or conservative treatment (n = 9) depending upon chemotherapy response. Marked tumor response (a more than 50% tumor reduction) to chemotherapy was reported in 40% of cases. Nine (45%) patients received conservative treatment with complete response. Eleven patients underwent surgical removal of residual tumors. Twelve (60%) children are alive for 8 months to 3.5 years following treatment cessation. Outcomes are better in the group of children receiving surgery than in the conservative treatment group.

Key words: rhabdomyosarcoma, childhood, parameningeal location, chemoradiotherapy, surgical intervention.

Антон Владимирович Снеговой¹, Людмила Валентиновна Манзюк²

ЭРИТРОПОЭТИНЫ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., профессор, заведующая, отделение изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар), Снеговой Антон Владимирович; e-mail: drsneg@gmail.com

Развитие анемии в период химио- или химиолучевой терапии злокачественных опухолей является серьезным нежелательным явлением, которое может отрицательно повлиять на эффективность лечения. Для коррекции анемии могут быть использованы препараты рекомбинантного эритропоэтина человека (рчЭПО), способствующие увеличению уровня гемоглобина, снижению частоты гемотрансфузий и повышению качества жизни. Эффективность рчЭПО определяется периодом полувыведения, сродством к рецептору, биологической активностью, антигенной активностью. Согласно результатам метаанализа, проведенного в 2010 г., достоверных данных отрицательного влияния рчЭПО на прогрессирование опухолевого процесса и выживаемость пациентов не получено.

Ключевые слова: анемия, эритропоэз, эритропоэтины, гемоглобин.

Анемия — снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребностей организма в кислороде. У онкологических больных анемия нередко выявляется уже на стадии диагностики: при неходжкинских лимфомах (НХЛ) у 32%, при опухолях матки и яичников — у 49%. При опухолях центральной нервной системы в период лучевой терапии анемия возникает у каждого третьего пациента [1]. Наличие анемии до начала лечения служит фактором неблагоприятного прогноза при раке почки и НХЛ. К неблагоприятным факторам относятся рецидив заболевания, снижение массы тела, лейкоцитоз, лимфопения, а также гемотрансфузии в анамнезе в последние полгода. Развитию анемии могут способствовать сопутствующие заболевания почек, нарушение синтеза гемоглобина, железо- и витаминдефицитные состояния, а также осложнения, непосредственно обусловленные опухолевым процессом: кровотечение, поражение костного мозга и т. д. По данным исследования ECAS (n = 15 367), частота развития анемии возрастает с увеличением числа курсов химиотерапии от 19,5% после первого курса до 46,7% после пятого курса [1].

Степень тяжести анемии определяется уровнем гемоглобина (Hb) (табл. 1) [1].

Частота развития анемии у онкологических больных обуславливает необходимость активных лечебных мероприятий, направленных на устранение этого осложнения с целью улучшения результатов специфического лечения и качества жизни пациентов. Согласно существующим рекомендациям (NCCN, ESMO, ASCO) на первом этапе необходимо устранение всех возможных причин анемии, не связанных с проводимой лекарственной терапией, например коррекция недостаточности питания, железо- и витаминдефицитных состояний, остановка кровотечения и т. д. Только после этого в зависимости от уровня гемоглобина решается вопрос о назначении гемотрансфузии и/или специальных препаратов, стимулирующих эритропоэз, — эритропоэтинов.

В 2009 г. в отделении изучения новых противоопухолевых лекарств НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведено исследование по оценке эффективности дарбэпоэтина- α у онкологических больных при анемии, индуцированной химиотерапией. Для сравнения использована группа исторического контроля, в которую вошли пациенты, ранее по поводу анемии получавшие лечение препаратом эпоэтин- α .

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 больных с различными злокачественными новообразованиями, группа исторического контроля состояла из 16 пациентов. Характеристика больных в обеих группах представлена в табл. 2.

Таблица 1

Степень тяжести анемии по критериям Национального ракового института США (NCI, v.2.2011)

| Показатель | Степень тяжести анемии | | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | I (легкая) | II (умеренная) | III (тяжелая) | IV (угрожающая жизни) | V (фатальная) |
| Уровень гемоглобина, г/дл | От нижней границы нормы (11,5) до 10 | От 10 до 8 | От 6,5 до 8 | Менее 6,5 | — |

В исследовательской группе ($n = 30$) анемия развилась на 1-й линии химиотерапии: у 2 (6,6%) больных после 2 курсов, у 10 (33,3%) — после 3 курсов, у 12 (40%) — после 4 курсов, у 6 (20%) — после 6 курсов. Используются следующие режимы лечения: FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид), EP (этопозид, цисплатин), FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, фолиат кальция), ELF (этопозид, 5-фторурацил, фолиат кальция), паклитаксел + карбоплатин, винорельбин + капецитабин, гемцитабин + цисплатин, карбоплатин + доксорубин + 5-фторурацил и др.

Микроцитоз и снижение уровня железа исходно выявлены у 8 (26,6%) больных из 30. Исходные показатели коагулограммы и уровень общего белка были в пределах нормы у всех пациентов.

Распределение больных по степени тяжести анемии представлено в табл. 3 (использованы критерии NCI v.2.2011).

Таким образом, в обеих группах были больные только со II и с III степенью анемии. Лечение эритропозинами проводилось на фоне продолжающейся химиотерапии.

Режимы введения эритропозтинов:

1-я группа (исследовательская, 30 больных):

- дарбэпозтин- α по 300 мкг подкожно 1 раз в месяц — 12 пациентов;
 - дарбэпозтин- α по 500 мкг подкожно 1 раз в месяц — 18 пациентов.
- 2-я группа (16 больных, контроль):
- эпозтин- α по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю — 10 пациентов;
 - эпозтин- α по 450 МЕ/кг 1 раз в неделю — 6 пациентов.

Кроме того, 14 пациентов в обеих группах со сниженным уровнем железа получали комплекс декстран—железо по 100 мг через день внутривенно (3 или 6 введений).

Эффективность лечения эритропозинами оценивали по времени достижения целевого уровня гемоглобина, который составил от 11 до 12 г/дл (не более 12 г/дл!). Эффект лечения оценивали через 8, 12 и 16 нед от начала введения рчЭПО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовательской группе, получавшей дарбэпозтин- α , уровень гемоглобина нормализовался у 28 (93,3%) из 30 больных. При этом у 7 (23,3%) пациентов уровень гемоглобина нормализовался за 8 нед; у всех исходно имелась анемия II степени. У 21 из 30 (70%) больных уровень гемоглобина нормализовался за 12 нед лечения. Исходно у 14 пациентов имелась анемия II степени, а у 7 — III степени тяжести.

В контрольной группе нормализация уровня гемоглобина отмечена у 13 (81,2%) из 16 больных: у 10 исходно имелась анемия II степени, а у 3 — III степени тяжести. Для достижения целевого уровня гемоглобина в группе исторического контроля потребовалось 16 нед лечения эпозтином- α .

Результаты лечения эритропозинами в обеих группах представлены на рисунке.

Данные исследования показали, что у онкологических больных с анемией II—III степени тяжести, обусловленной химиотерапией, применение дарбэпозтина- α обеспечивает увеличение уровня гемоглобина до целевого (11,0—12 г/дл) более чем у 90% пациентов.

Введение дарбэпозтина- α осуществляется 1 раз в 4 нед и не сопровождается побочными реакциями.

Прирост уровня гемоглобина происходит за 8—12 нед, т. е. намного быстрее, чем в группе исторического контроля при использовании эпозтина- α . Необходимости прекращения химиотерапии не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1983 г. Fu-Kuen Lin впервые изолировал и клонировал ген эритропозтина человека. После этого был синтезирован рекомбинантный рчЭПО, имеющий последовательность из 165 аминокислот, который приме-

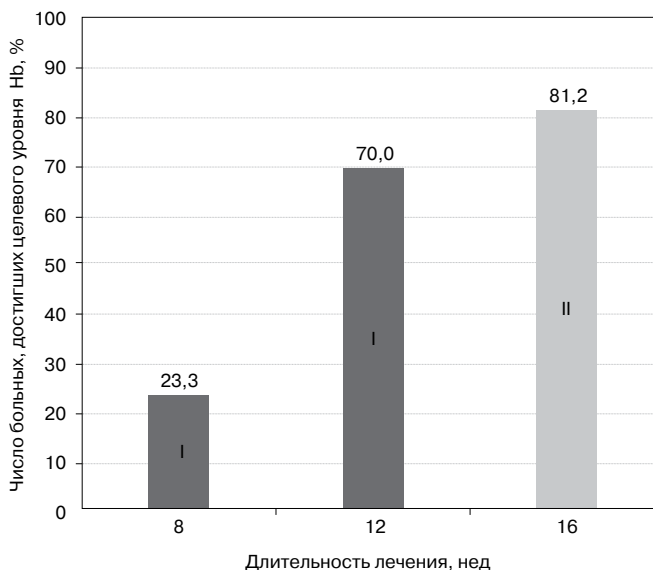


Рисунок. Эффективность эритропозтинов. I — дарбэпозтин- α ; II — эпозтин- α .

Таблица 2

Характеристика больных

| Характеристика | Исследовательская группа (дарбэпоэтин- α) | Исторический контроль (эпоэтин- α) |
|-------------------------|---|--|
| Число больных | 30 | 16 |
| Возраст (средний), годы | 20—81 (56) | 20—81 (61) |
| Пол | | |
| мужской | 3 | 2 |
| женский | 27 | 14 |
| Нозология | | |
| рак яичников | 13 | 6 |
| рак молочной железы | 9 | — |
| колоректальный рак | 2 | 1 |
| саркома мягких тканей | 1 | 2 |
| прочие | 5 | 7 |

нили у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, добились прироста уровня гемоглобина и снизили потребность в гемотрансфузиях [2]. В дальнейшем эффективность рчЭПО исследовалась и у онкологических больных. В настоящее время известно несколько групп рчЭПО. Первая группа представлена α - и β -рчЭПО с периодом полувыведения не более 18—19 ч и биодоступностью до 30% (эпоэтин- α , эпоэтин- β). Вторая группа представлена рчЭПО с длительным периодом полувыведения от 74 до 198 ч и биодоступностью более 37% (дарбэпоэтин- α и др.) [2]. Третья группа эритропоэстимулирующих препаратов представляет собой аминокислотные последовательности, которые не являются рчЭПО, но способствуют стимуляции эритропоэза.

Дарбэпоэтин- α производится с использованием генной технологии в клетках яичников китайского хомяка (СНО-K1) и отличается от эндогенного эритропоэтина и существующих эритропоэстимулирующих препаратов первого типа по своему химическому строению. В его молекуле содержится 5 N-связанных углеводных цепей, что позволяет увеличить количество сиаловых кислот до 22. В рчЭПО первого типа содержатся только 3 N-связанные углеводные цепи с числом сиаловых кислот не более 14. Дарбэпоэтин- α имеет большую молекулярную массу — 37,1 кДа, в отличие от рчЭПО первого типа — 30,4 кДа. Этими параметрами объясняется более длительный период полувыведения дарбэпоэтина- α , а следовательно, и большая активность *in vivo*. Несмотря на изменения

Таблица 3

Распределение больных по степени тяжести анемии и в зависимости от используемого препарата

| Степень тяжести анемии | Уровень Hb, г/дл | Число больных, абс. (%) | Используемый препарат |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| I | От нижней границы нормы до 10 | — | — |
| II | 8—10 | 21 (70) | Дарбэпоэтин- α^a |
| | | 10 (62,5) | Эпоэтин- α^b |
| III | 6,5—8 | 9 (30) | Дарбэпоэтин- α^a |
| | | 6 (37,5) | Эпоэтин- α^b |
| IV | Менее 6,5 | — | — |
| V | — | — | — |

^a n = 30.^b n = 16.

молекулярной структуры, дарбэпоэтин- α сохраняет узкую специфичность к эритропоэтиновому рецептору. Химическая структура дарбэпоэтина- α обуславливает также сниженное сродство к эритропоэтиновым рецепторам и его способность их многократно стимулировать [2].

Более длительный период полувыведения дарбэпоэтина- α способствует поддержанию постоянной эффективной концентрации препарата, что обеспечивает многократную стимуляцию эритропоэтиновых рецепторов.

Дарбэпоэтин- α имеет более низкую, чем рчЭПО первого типа, антигенную активность, что подтверждено результатами радионуклидного контроля с моноклональными антителами.

По нашему мнению, более быстрое достижение эффекта при лечении эритропоэтинами второго типа (дарбэпоэтином- α) обусловлено созданием постоянной эффективной концентрации эритропоэтина в крови больного за счет более длительного периода полувыведения по сравнению с таковым у эритропоэтинов первого типа. По-видимому, именно изменение структуры эритропоэтинов второго типа и существенное увеличение периода полувыведения играют роль в более быстром достижении клинического эффекта — повышении уровня гемоглобина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer- and chemotherapy-induced anemia [Электронный ресурс] // NCCN Guidelines. — v.2.2011 — URL: <http://www.nccn.org> (дата обращения 20.08.2010).
2. Egrie J. C., Browne J. K. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 84 (suppl. 1). — P. 3—10.

Поступила 25.10.2010

Anton Vladimirovich Snegovoy¹, Lyudmila Valentinovna Manzyuk²

LONG HALF-LIFE ERYTHROPOIETINS

*¹ MD, PhD, Senior Researcher, Novel Antitumor Drug Study Department
(Day Care Department), Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)*

*² MD, PhD, Professor, Head, Novel Antitumor Drug Study Department (Day Care Department),
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)*

Address for Correspondence: Snegovoy Anton Vladimirovich, Novel Antitumor Drug Study Department
(Day Care Department), Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24,
Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation; e-mail: drsneg@gmail.com

Anemia is a serious adverse effect of cancer chemo- or chemoradiotherapy that may compromise response to treatment. Anemia treatment may involve recombinant human erythropoietins (rhEPO) that increase hemoglobin levels, reduce transfusion frequency and increase quality of life. Efficacy of rhEPOs depends upon their half-lives, affinity to receptors, biological and antigenic activities. A 2010 meta-analysis discovered no reliable data of rhEPO negative effects on disease progression or patient survival.

Key words: anemia, erythropoiesis, erythropoietins, hemoglobin.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Жанна Евгеньевна Белая¹, Людмила Яковлевна Рожинская²,
Иван Иванович Ситкин³, Аполлон Иродионович Карселадзе⁴,
Юрий Алексеевич Аблицов⁵, Алексей Юрьевич Аблицов⁶,
Юлия Владимировна Лобода⁷, Олег Валерьевич Ремизов⁸,
Тамара Рубеновна Алексеева⁹, Вера Андреевна Горбунова¹⁰,
Наталья Львовна Волова¹¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА

- ¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр (117036, РФ, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, г. 11)
- ² Д. м. н., руководитель, отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр (117036, РФ, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, г. 11)
- ³ К. м. н., сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник, отделение рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГУ Эндокринологический научный центр (117036, РФ, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, г. 11)
- ⁴ Д. м. н., профессор, заведующий, лаборатория молекулярной патологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)
- ⁵ Д. м. н., доцент, торакальный хирург, заместитель директора, Национальный центр грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия НМХЦ им. Н. И. Пирогова (105203, РФ, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, г. 70)
- ⁶ К. м. н., заведующий, отделение торакальной и сосудистой хирургии, Национальный центр грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия НМХЦ Н. И. Пирогова (105203, РФ, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, г. 70)
- ⁷ Клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр (117036, РФ, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, г. 11)
- ⁸ Д. м. н., доцент, заведующий, отделение рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГУ Эндокринологический научный центр (117036, РФ, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, г. 11)
- ⁹ Д. м. н., руководитель группы лучевой диагностики заболеваний органов грудной клетки рентгенодиагностического отделения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)
- ¹⁰ Д. м. н., профессор, руководитель, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)
- ¹¹ Клинический аспирант, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 117036, РФ, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11,
ФГУ Эндокринологический научный центр, отделение нейроэндокринологии и остеопатий,
Белая Жанна Евгеньевна; e-mail: janne-be@mtu-net.ru

Сочетание злокачественного новообразования и клинической картины гиперкортицизма впервые было описано в литературе в 1928 г. у пациента с овсяноклеточной карциномой легких [1]. В 1960 г. G. Liddle и соавт. объяснили причину подобной ассоциации способностью опухоли секретировать адренокортикотропный гормон (АКТГ) [1].

К настоящему времени описано множество АКТГ-секретирующих новообразований, локализованных практически во всех органах и тканях, чаще эти опухоли имеют нейроэндокринное происхождение [2]. Яркая клиническая картина гиперкортицизма обуславливает необходимость совместной работы эндокринолога и онколога.

Диагностика заболевания включает 3 основных этапа: клиническое и лабораторное подтверждение гиперкортицизма, дифференциальную диагностику между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым гиперкортицизмом и наиболее сложный этап — дифференциальный диагноз между центральным гиперкортицизмом (Болезнь Иценко—Кушинга — БИК) и АКТГ-эктопированным синдромом [3].

Если АКТГ-эктопированный синдром обусловлен злокачественной опухолью, часто наблюдается стремительное развитие симптомов гиперкортицизма, клиническая картина атипична («серость» кожных покровов вместо яркого румянца, истощенность вместо прибавки массы тела), характерны выраженные метаболические нарушения за короткий период болезни, уровни АКТГ и кортизола очень высокие. Таким образом, уже на этапе клинического осмотра больного можно предположить АКТГ-эктопированный синдром. Однако чаще опухоли нейроэндокринного происхождения по клинической картине не отличаются от типичного течения БИК [4; 5]. Для дифференциальной диагностики всем больным проводят неинвазивные тесты. В России наиболее часто используется «большая проба с дексаметазоном» (исследование кортизола исходно в 8.00 утра и в 8.00 утра на другой день после приема 8 мг дексаметазона в 23.00 накануне) и периферическая стимуляция десмопрессинном (исследование АКТГ исходно и несколько раз после введения десмопрессина внутривенно).

Медикаментозные тесты основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (подавление в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция в ответ на введение кортиколиберина или десмопрессина), в то время как эктопическая опухоль не обладает такими свойствами [6—8]. Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопии считается оценка градиента АКТГ при селективном заборе крови из нижних каменных синусов до и на фоне стимуляции кортиколиберином [9; 10]. Однако у 2—4% пациентов наблюдается ложноотрицательный результат, обратная ситуация (ложноположительный результат) чрезвычайно редка (< 1%) [4; 11—13].

Методы компьютерной визуализации при первом применении выявляют опухоль в 43—65% случаев [14]. Сцинтиграфия с октреотидом и заборы крови от «всего тела» еще менее эффективны [14]. Кроме того, в 80% случаев АКТГ-зависимый гиперкортицизм обусловлен БИК и лишь в 20% случаев АКТГ-секретирующей опухолью [9], поэтому проведение компьютерной томографии до фармакологических проб экономически неоправданно. С развитием технических возможностей все больше АКТГ-секретирующих новообразований удается найти сразу или после некоторого периода наблюдения пациентов. Однако по-прежнему встречаются «скрытые»

опухоли, при которых все диагностические методы указывают на АКТГ-эктопированный синдром, но опухоль не удается найти, в том числе после длительного наблюдения больного и даже на аутопсии [2]. По данным мировой литературы, количество таких случаев снижается с 32 до 12,5% и даже до 8% [15].

Представляемый клинический случай отражает специфические сложности, с которыми сталкивается врач при диагностике и лечении АКТГ-эктопированных новообразований.

Пациентка А., 49 лет, поступила в клинику с жалобами на неспособность самостоятельно передвигаться, общую слабость, боли в поясничной области, икроножных мышцах, отечность лица, голеней.

Из анамнеза известно, что в 2007 г. впервые диагностирован сахарный диабет, сразу потребовавший назначения инсулинотерапии. В январе 2008 г. был взят анализ крови на АКТГ — 579,9 пг/мл (норма 7,9—66,1 пг/мл). При обследовании по месту жительства объемного образования гипофиза, а также опухолей другой локализации выявить не удалось. В июне 2008 г. пациентка упала, после чего общее состояние резко ухудшилось, появились боли в спине, увеличились слабость, отеки нижних конечностей, перестала самостоятельно передвигаться. Больная направлена в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ для дальнейшего обследования и выбора тактики лечения.

Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое, рост 173 см, масса тела 73 кг, индекс массы тела 24,3 кг/м². Подкожно-жировая клетчатка преимущественно распределена на переднюю брюшную стенку, на ключичные области, лицо. Кожные покровы бледные, истончены, множественные петехиальные кровоизлияния. В легких дыхание ослабленное, везикулярное, множественные застойные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление 160/100 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Щитовидная железа мягкоэластической консистенции, не увеличена, безболезненная. Из лабораторных анализов на момент поступления обращали внимание выраженная гипокалиемия — 3,0 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), гипергликемия до 16 ммоль/л (норма 3,3—6,4 ммоль/л) несмотря на интенсифицированную инсулинотерапию в суточной дозе 80 ЕД; активность печеночных ферментов повышена в 2 раза и уровень холестерина 8,2 ммоль/л (норма 3,3—5,2 ммоль/л). В общем анализе мочи и анализе мочи по Нечипоренко лейкоцитурия до 9500 в 1 мл (норма 0—2000 в 1 мл). При боковой рентгенографии позвоночника были выявлены компрессионные переломы IX, X и XI грудных позвонков.

Клиническая картина эндогенного гиперкортицизма была подтверждена лабораторно: уровень свободного кортизола в суточной моче 4328 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л). АКТГ в 8.00 — 216,9 пг/мл (норма 7,0—66,0 пг/мл), в 23.00 — 192,6 пг/мл; кортизол в 8.00 — 780 нмоль/л (норма 123—626 нмоль/л); кортизол в 23.00 — 322 нмоль/л. Наличие у больной АКТГ-зависимого гиперкортицизма (высокий уровень АКТГ в сочетании с высоким уровнем кортизола) определил необходимость дифференциальной диагностики между центральным

гиперкортицизмом (АКТГ-секретирующая аденома гипофиза) — БИК и АКТГ-эктопированным синдромом. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением была выявлена диффузная неоднородность структуры аденогипофиза. Однако данных, подтверждающих аденому гипофиза, не получено. Вместе с тем чувствительность МРТ с контрастным усилением составляет только 80% [16; 17]. При проведении БПД снижение уровня кортизола не наблюдалось: кортизол в крови исходно 1380 нмоль/л, после приема 8 мг дексаметазона — 1580 нмоль/л. Дополнительно осуществляли селективный забор крови из нижних каменных синусов с оценкой градиента уровня АКТГ до и после стимуляции десмопрессином. Градиент уровня АКТГ < 2 исходно и/или < 3 после стимуляции десмопрессином свидетельствует в пользу центрального гиперкортицизма. У данной больной различий уровней АКТГ между центром и периферией выявлено не было, что подтвердило АКТГ-эктопированный синдром (см. таблицу).

Проводили поиск новообразования: по данным УЗИ щитовидной и околощитовидных желез, гастроскопии, колоноскопии, компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, маммографии, чреспищеводного УЗИ поджелудочной железы нарушений не выявили. При КТ органов грудной полости в VI сегменте справа субплеврально на фоне спаечного процесса определялся участок уплотнения легочной ткани удлиненно-звездчатой формы, который в базальном отделе имел некоторое округление контура (размерами 0,7 × 0,7 см), приобретающее дисковидные очертания. До контрастирования указанный участок был плотностью 25 Н, в артериальную фазу 100—110 Н и в отсроченную 65 Н. В X сегменте слева на фоне спаечного процесса также визуализировался участок уплотнения легочной ткани неправильно звездчатой формы, размерами 8,0 × 10,0 мм, плотностью до контрастирования — 6 Н. На основании полученных данных принято решение о торакоскопическом удалении выявленного образования правого легкого на базе Национального медико-хирургического цен-

тра им. Н. И. Пирогова. На фоне терапии блокаторами стероидогенеза низоралом в суточной дозе до 600 мг, аминоклутетимидом до 750 мг/сут и сопутствующей гипотензивной терапии, препаратов калия, интенсифицированной инсулинотерапии, препаратов для лечения остеопороза, антибактериальной терапии пациентку удалось подготовить к хирургическому вмешательству. Однако при иммуногистохимическом исследовании в удаленном послеоперационном материале экспрессии АКТГ или кортиколиберина не обнаружено. Удалены участки фиброза, по всей видимости, — последствия ранее перенесенной пневмонии. Клинически и биохимически ремиссии не наблюдалось. АКТГ в 8.00 — 188,4 пг/мл (норма 7,0—66,0 пг/мл), в 23.00 — 156,2 пг/мл, кортизол в 8.00 — 1479 нмоль/л (норма 123—626 нмоль/л), в 23.00 — 1180 нмоль/л, свободный кортизол суточной мочи — 5874 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л).

При повторном исследовании на мультиспиральных КТ-срезах в среднем этаже переднего средостения, тесно примыкая к легочному стволу, определяется неправильной овоидной формы образование с четкими и местами неровными контурами, размерами 11,4 × 12,9 × 17,7 мм, плотностью до контрастирования 35—45 Н, интенсивно накапливающее контрастное вещество. В качестве патогенетического лечения пациентке проведено удаление опухоли средостения в условиях НЦГССХ. По данным гистологического исследования на базе НЦГССХ — морфологическая картина меланомы. Диагноз подтвержден при иммуногистохимическом исследовании (Melan-A +, S-100 +).

Для уточнения диагноза блоки были пересмотрены в РОНЦ им. Н. Н. Блохина. При повторном гистологическом исследовании пришли к заключению, что морфологическая картина опухоли соответствует карциноиду: микроскопическое строение опухоли гетерогенно. Наблюдалось чередование участков, представленных гнездно-альвеолярными скоплениями мономорфных опухолевых клеток с трабекулярными структурами, а также участками, представленными диффузным рас-

Таблица

Результаты селективного забора крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином

| Время, мин | АКТГ, пг/мл | | | |
|--|--------------|-------------|-----------|---------------------------------------|
| | правый синус | левый синус | периферия | максимальный градиент центр/периферия |
| -5 | 329,8 | 313,3 | 281,7 | 1,17 |
| 0 | 299,1 | 261,0 | 277,0 | |
| После введения 10 мл десмопрессина внутривенно | | | | |
| 3 | 343,1 | 363,5 | 300,2 | 1,24 |
| 5 | 340,0 | 316,9 | 274,2 | |
| 10 | 367,7 | 337,1 | 295,0 | |

положением более веретенообразной формы клеток. Во всех участках ядра мономорфные с тонкодисперсным хроматином. Цитоплазма эозинофильная, мелкозернистая. В отдельных клетках видны мелкие эозинофильные ядрышки (рис. 1, А). Встречаются крупные очаги беспорядочно разбросанных макрофагального типа клеток с обильными пигментными включениями в цитоплазме (меланофаги). Мелкие пигментные включения низкой интенсивности определялись в цитоплазме опухолевых клеток (рис. 1, Б). Очаги некроза не встречались. Фигур митоза мало. Строма опухоли богато васкуляризована тонкостенными кровеносными сосудами.

Именно наличие меланина в некоторых опухолевых клетках позволило обсуждать вопрос о пигментном карциноиде, который может быть ассоциирован с гиперкортицизмом. Для подтверждения диагноза проводили иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли диффузно позитивны по экспрессии синаптофизина ++, хромогранина А ++, CD56 +++, очагово клетки экспрессируют НМВ-45, небольшое количество клеток Melan А. Проллиферативная активность в опухоли (Mib-1) — до 10%. Более чем в 90% клеток опухоли обнаружена экспрессия АКТГ (рис. 2); 60% клеток экспрессировали рецепторы соматостатина-1 и -5, 30% — кортиколиберин и соматостатин-4. Таким образом, морфоиммуногистохимическая картина опухоли соответствует пигментному карциноиду, который явился причиной эндогенного гиперкортицизма.

В послеоперационном периоде наблюдалось улучшение клинической картины, уровень свободного кортизола в суточной моче снизился до 540 нмоль/л (норма 60—413 нмоль/л). Сохранялись высокие уровни АКТГ в 8.00 — 99,5 пг/мл (норма 7—66 пг/мл), в 23.00 — 114,3 пг/мл, что, по-видимому, было обусловлено остаточным влиянием кортиколиберина опухоли на ткань гипофиза. При повторной госпитализации через 4 мес состояние паци-

ентки значительно улучшилось: изменилась внешность, больная начала самостоятельно ходить, нормализовались артериальное давление, уровень глюкозы в крови. Уровень кортизола в суточной моче 156,0 нмоль/л, АКТГ в 8.00 — 36,2 пг/мл; в 23.00 — 92,5 пг/мл, подавления уровня кортизола в ходе малой пробы с дексаметазоном не наблюдалось. В связи с отсутствием подавления уровня кортизола после приема 1 мг дексаметазона нельзя констатировать полную ремиссию гиперкортицизма. При тщательном обследовании морфологические данные, подтверждающие рецидив заболевания, не получены. По результатам рентгенологического исследования позвоночника выявлено дальнейшее прогрессирование остеопороза с формированием компрессионных переломов VII, VIII грудных и с I по V поясничных позвонков, что, скорее всего, произошло раньше, в период поиска источника АКТГ-эктопированного синдрома. Данных, подтверждающих метастатическое поражение позвонков, не было. Вместе с тем внезапно у пациентки повысилась температура тела до 39 °С, появились боли в грудной клетке, повысился уровень тропонинов. При электрокардиографии и эхокардиографии острый инфаркт миокарда был исключен, диагностирован постперикардиотомный синдром. На фоне терапии преднизолоном до 20 мг/сут температура нормализовалась, перестали беспокоить боли в грудной клетке. В удовлетворительном состоянии больная была выписана домой с диагнозом:

Основное заболевание: АКТГ-эктопированный синдром тяжелого течения. Пигментный карциноид тимуса. Состояние после резекции правого легкого. Состояние после удаления опухоли средостения. Неполная ремиссия гиперкортицизма.

Осложнения основного заболевания: постперикардиотомный синдром. Стероидный сахарный диабет, фаза компенсации. Периферическая полинейропатия смешанного генеза. Системный остеопороз смешанного генеза,

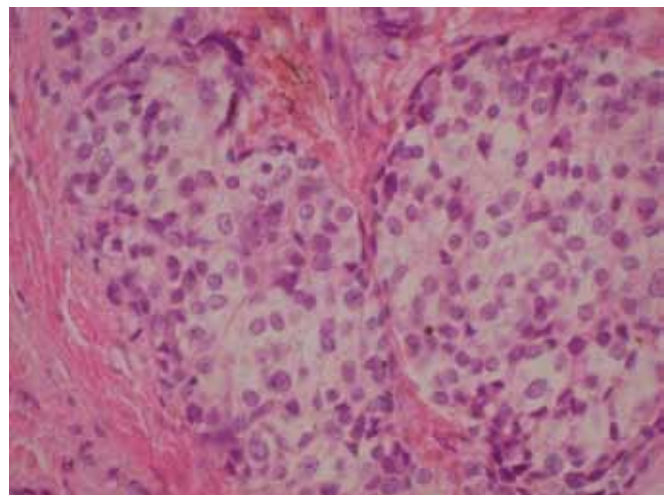
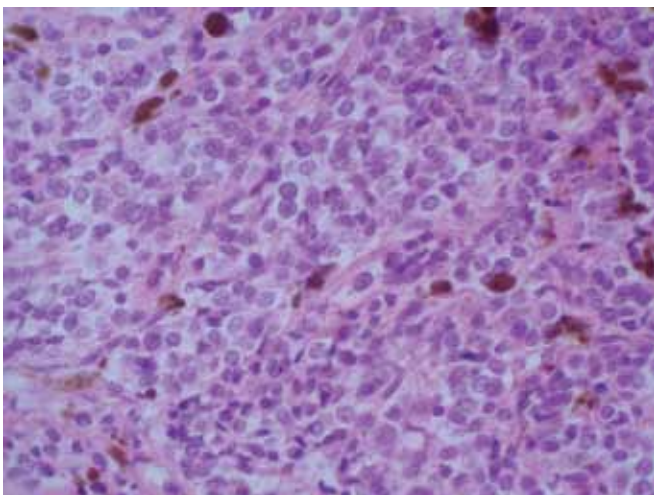


Рисунок 1. Гистологическая картина удаленного новообразования. Пигментный карциноид. Окраска гематоксилином и эозином (× 400).

А. Участки карциноида, представленные мономорфными клетками, формирующими гнездо-альвеолярные структуры. **Б.** Участки с примесью пигментсодержащих клеток как в макрофагах, так и в опухолевых клетках.

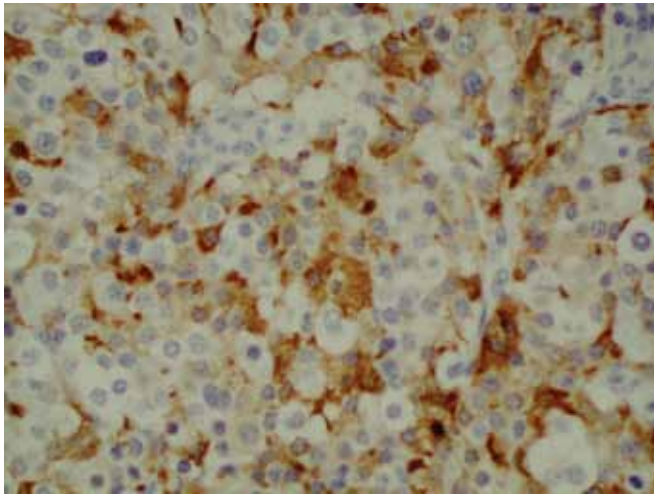


Рисунок 2. Непрямая иммунопероксидазная реакция с антителами к АКТГ в клетках атипичного карциноида (x320). Цитоплазма клеток опухоли, содержащих АКТГ, окрашена в коричневатый цвет (докрашивание ядер гематоксилином).

тяжелая форма. Компрессионные переломы тел позвонков Th_{VII}, Th_{VIII}, Th_{XIX}, Th_{XII}, L_I, L_{II}, L_{VI}, L_V. Стероидная кардиомиопатия. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Вторичная артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения II.

Сопутствующие заболевания: пресбиопия. Гиперметропия слабой степени. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Таким образом, особенность представленного клинического случая — сложный диагностический поиск, нетипичная морфологическая и гистологическая картина удаленной опухоли и трудности в периоде клинического восстановления больной. В настоящее время больная нуждается в динамическом наблюдении для исключения метастатического поражения. Дальнейший прогноз у данной пациентки главным образом зависит от риска развития метастазов или рецидива заболевания.

При последнем обследовании пациентки (через 9 мес после хирургического вмешательства) сохраняется ремиссия гиперкортицизма: снижение массы тела с равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки. Уровень АКТГ в сыворотке крови 55,1 пг/мл, уровень свободного кортизола в моче 68,8 нмоль/л (норма 60—413 нмоль/л). Однако малая проба с дексаметазоном остается отрицательной, кортизол после приема 1 мг дексаметазона — 109,8 нмоль/л. Рецидива заболевания, метастатического поражения не выявлено.

Наблюдение 40 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом в Великобритании показало, что через 60 мес полной ремиссии гиперкортицизма удалось достичь у 12 больных (все с нейроэндокринными опухолями), у 2 пациентов полной ремиссии не наблюдалось, также живыми оставались 3 из 5 пациентов, у которых не был

выявлен источник секреции АКТГ. Остальные больные умерли от злокачественного роста опухоли, а также от последствий гиперкортицизма (панкреатит, перитонит, инфекционные осложнения, сердечная недостаточность). Анализ данных позволил выявить, что наиболее значимыми прогностическими факторами являются гистологическая картина опухоли, а в случае нейроэндокринных новообразований наличие метастазов за пределами лимфатических узлов [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown W. H. A case of pluriglandular syndrome. Diabetes of bearded women // Lancet. — 1928. — Vol. 2. — P. 1022—1023.
2. Isidori A. M., Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 51. — P. 1217—1225.
3. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 1526—1540.
4. Kaltsas G. A., Giannulis M. G., Newell-Price J. D. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 487—492.
5. Raff H., Findling J. W. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome // Ann. Int. Med. — 2003. — Vol. 138. — P. 980—981.
6. Beuschlein F., Hammer G. D. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 191—234.
7. Howlett T. A., Drury P. L., Perry L. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the futures in ectopic and pituitary ACTH production // Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 24. — P. 699—713.
8. Utz A., Biller B. M. K. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 51. — P. 1329—1338.
9. Lad S. P., Path C. G., Laws E. R. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease // J. Neurosurg. Focus. — 2007. — Vol. 23. — P. 1—6.
10. Liddle G. W., Nicholson W. E., Island D. P. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes // Recent Prog. Horm. Res. — 1969. — Vol. 25. — P. 283—314.
11. Isidori A. M., Kaltsas G. A., Mohammed S. Discriminatory value of the low-dose dexametasone suppression test in established the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome // J. Clin. Endocr. — 2003. — Vol. 88. — P. 5299—5306.
12. Colao A., Faggiano A., Pivonello R. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study // Eur. J. Endocrinology. — 2001. — Vol. 144. — P. 499—507.
13. Swearingen B., Katznelson L., Miller K. et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling // J. Clin. Endocr. — 2004. — Vol. 89. — P. 3752—3763.
14. Isidori A. M., Kaltsas G. A., Pozza C. The ectopic adrenocorticotropic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up // J. Clin. Endocr. — 2006. — Vol. 91. — P. 371—377.
15. Isidori A. M., Kaltsas G. A., Pozza C. The ectopic Adrenocorticotropic syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up // J. Clin. Endocr. — 2006. — Vol. 91. — P. 371—377.
16. Findling J. W., Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2005. — Vol. 38. — P. 385—402.
17. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // Ann. Int. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 817—820.

Поступила 21.12.2009

Zhanna Evgenievna Belaya¹, Lyudmila Yakovlevna Rozhinskaya²,
Ivan Ivanovich Sitkin³, Apollon Irodionovich Karseladze⁴,
Yuriy Alexeyevich Ablitsov⁵, Alexey Yurievich Ablitsov⁶,
Yulia Vladimirovna Loboda⁷, Oleg Valerievich Remizov⁸,
Tamara Rubenovna Alexeyeva⁹, Vera Andreyevna Gorbunova¹⁰,
Natalia Lvovna Volova¹¹

A CLINICAL CASE OF ECTOPIC ACTH SYNDROME

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Neuroendocrinology and Osteopathy Department, Endocrinology Research Center (11, Dmitriya Ulyanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation)

² MD, PhD, Head, Neuroendocrinology and Osteopathy Department, Endocrinology Research Center (11, Dmitriya Ulyanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation)

³ MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher, Radiodiagnosis and Interventional Radiology Department, Endocrinology Research Center (11, Dmitriya Ulyanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Professor, Head, Molecular Pathology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

⁵ MD, PhD, Assistant Professor, Thoracic Surgeon, Deputy Director, Sv. Georgiy National Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, N. I. Pirogov SMSC (70, Nizhnyaya Pervomayskaya ul., Moscow, 105203, Russian Federation)

⁶ MD, PhD, Head, Thoracic and Vascular Surgery Department, Sv. Georgiy National Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, N. I. Pirogov SMSC (70, Nizhnyaya Pervomayskaya ul., Moscow, 105203, Russian Federation)

⁷ Attending Physician, Endocrinology Research Center (11, Dmitriya Ulyanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation)

⁸ MD, PhD, Assistant Professor, Head, Radiodiagnosis and Interventional Radiology Department, Endocrinology Research Center (11, Dmitriya Ulyanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation)

⁹ MD, PhD, Head, Thoracic Disease Radiation Diagnosis Group, Radiodiagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

¹⁰ MD, PhD, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

¹¹ Clinical Postgraduate Student, Radiodiagnosis and Radiosurgical Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for Correspondence: Belaya Zhanna Evgenievna, Neuroendocrinology and Osteopathy Department, Endocrinology Research Center, 11, Dmitriya Ulyanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation; e-mail: janne-be@mtu-net.ru

The paper describes a clinical case of ectopic ECTH syndrome developing as a result of a thymic carcinoid. The article analyzes contemporary aspects of the diagnosis and differential diagnosis of endogenous hypercortisism. Difficulties of instrumental and morphological diagnosis are discussed in the particular case in question, as well as treatment outcomes and specific features of the patient's clinical and laboratory recovery.

Key words: endogenous hypercortisism, thymic carcinoid, selective inferior petrosal sinus sampling, ectopic ATCH syndrome, adrenocorticotrophic hormone.

Борис Александрович Кадашев¹, Людмила Игоревна Астафьева²,
Людмила Валентиновна Шишкина³, Даниил Леонидович Ротин⁴

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КАРЦИНОМЫ ГИПОФИЗА

¹ Д. м. н., профессор, заведующий, 8-е нейрохирургическое отделение НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН (125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16)

² К. м. н., старший научный сотрудник, 8-е нейрохирургическое отделение НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН (125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16)

³ К. м. н., заведующий, патоморфологическое отделение НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН (125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16)

⁴ К. м. н., старший научный сотрудник, патоморфологическое отделение, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН (125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16)

Адрес для переписки: 125047, РФ, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, 8-е нейрохирургическое отделение, Астафьева Людмила Игоревна; e-mail: LAst@nsi.ru

Согласно гистологической классификации ВОЗ термин «карцинома гипофиза» подразумевает опухоль из клеток аденогипофиза с краниоспинальными и/или системными метастазами. Карциномы гипофиза составляют не более 0,2% от всех гипофизарных опухолей. В настоящее время в литературе представлено около 150 случаев. Среди 2500 пациентов, оперированных в Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко в период с 2000 по 2009 г., карциномы гипофиза встретились только дважды (0,08%): в одном случае — злокачественная трансформация пролактинсекретирующей аденомы гипофиза в карциному с метастазами в мягких мозговых оболочках, во втором — карцинома гипофиза с краниоспинальными метастазами. В статье представлено описание этих клинических случаев с подробным анализом результатов гистологических и иммуногистохимических исследований.

Ключевые слова: карцинома, гипофиз, метастаз.

В связи с тем что гипофиз, являясь придатком головного мозга, анатомически относится к нервной системе, а функционально — к эндокринной, предлагались разные гистологические классификации аденом гипофиза.

В устаревшей версии гистологической классификации ВОЗ опухолей нервной системы среди опухолей аденогипофиза выделяли только две нозологические единицы: аденому и карциному гипофиза [1]. Из последних редакций (2000 и 2007 гг.) опухоли гипофиза были исключены [2; 3]. В настоящее время они рассматриваются в гистологической классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы (2004 г.). Согласно этой классификации термин «карцинома гипофиза» подразумевает опухоль из клеток аденогипофиза с краниоспинальными и/или системными метастазами [4]. Кроме того, наряду с аденомой и карциномой в качестве самостоятельной формы впервые включена «атипичная» аденома. К ней относят опухоли с клиническими признаками инфильтративного роста и морфологическими признаками атипичности в виде повышенного митотического индекса, гиперэкспрессии

p53 и повышения индекса мечения Ki-67 более 3%, но без доказанных метастазов [4].

Целесообразность такого подхода обсуждается в литературе как клиницистами, так и морфологами [5—7]. Не претендуя на полную обзор всех возражений и предложений, отметим лишь самое, на наш взгляд, важное.

Главной нерешенной проблемой является обоснование диагноза «карцинома гипофиза». Согласно классификации он ставится только при наличии подтвержденных метастазов. Таким образом, в гистологической классификации для карциномы гипофиза произведена подмена понятия «гистологический диагноз» понятием «клинический диагноз».

Это связано с тем, что гистологические признаки, свойственные злокачественным опухолям, такие, как клеточный и ядерный полиморфизм, наличие патологических и повышенное число нормальных митозов, геморрагии и некрозы, не всегда выявляются в карциномах гипофиза [8].

Гистологические характеристики карцином очень различаются от «спокойных» до «откровенно злокачественных». Так, полиморфизм и гиперхромия ядер отмечаются только в 50% случаев. Число митозов также не служит критерием даже для оценки способности адено-

мы к инфильтративному росту [8—10]. Возможности иммуногистохимического метода (ИГХ) также весьма ограничены, хотя сообщают, что в карциномах, как правило, определяются повышенный индекс Ki-67 (более 3%) и высокий уровень экспрессии p53 [11].

Аденомы гипофиза с метастазами встречаются редко и составляют приблизительно 0,2% всех гипофизарных опухолей [4]. В настоящее время в литературе представлено около 150 случаев карциномы гипофиза.

Большинство карцином гипофиза — гормонально-активные опухоли, которые чаще всего продуцируют адренкортикотропный гормон или пролактин. Значительно реже наблюдаются опухоли, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, соматотропный гормон, а также нуль-клеточные опухоли [4]. Длительность заболевания от момента выявления аденомы до появления метастазов варьирует от нескольких месяцев до 18 лет [8]. Сообщается о крайне редком обнаружении метастазов в качестве первого проявления болезни [12].

Выживаемость пациентов с метастазами карцином гипофиза очень низкая — около 66 % таких больных живут меньше 1 года с момента постановки диагноза [12; 13]. Метастазируя преимущественно по ликворным пространствам, карциномы гипофиза поражают кору головного мозга, мозжечок, спинной мозг. Кроме того, возможно метастазирование по лимфатическим и венозным сосудам при их поражении опухолями, растущими в структуры основания черепа. Эти системные метастазы поражают лимфатические узлы, печень, яичники и кости [8; 12; 13].

Среди 2500 пациентов, оперированных в Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко в период 2000—2009 гг., мы только дважды встретились с метастазированием опухолей гипофиза. Приводим описания этих клинических случаев.

НАБЛЮДЕНИЕ 1

Женщина 41 года поступила в Институт нейрохирургии с клинической картиной диплопии, гемипареза и симптомами гиперпролактинемии. Пролактин 2539 мЕ/л (норма 66—721 мЕ/л). Проведено трансназальное парциальное удаление эндосупраплатероселлярной (рис. 1, А, Б) инфильтративно растущей опухоли, часть которой осталась в кавернозном синусе. После операции уровень пролактина нормализовался (96,9 мЕ/л), отмечен частичный регресс недостаточности III и VI нервов и нарушений поля зрения.

Через 4 мес появились сильная головная боль, неоднократная рвота и быстрое снижение зрения. При повторной госпитализации выявлена дисцефальная симптоматика (общая слабость, сонливость, адинамия и т. д.). Двустороннее снижение зрения практически до слепоты. Недостаточность функции отводящего нерва справа. Появление симптомов вторичного гипокортицизма, гипотиреоза. Пролактин 277,3 мЕ/л, ТТГ 0,3 мЕ/л (норма 0,25—4,0 мЕ/л), свободный тироксин Т₄ 6,92 пмоль/л (норма 9—23,2 пмоль/л), кортизол 224 нмоль/л (норма 250—650 нмоль/л).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлен рецидив опухоли в хиазмально-селлярной области с появлением на скате черепа новых узлов и

компрессией каудальных отделов продолговатого мозга (рис. 1, Д). Произведено транскраниальное частичное удаление эндосупраселлярной части опухоли, которая не имела капсулы; наряду с участками мягкой консистенции встречались участки хрящевой плотности. Опухоль срасталась со зрительными нервами, распространялась в их каналы и правый кавернозный синус.

В послеоперационном периоде на 8-е сутки произошли резкое усиление головной боли и постепенное появление стволовых симптомов. При контрольной МРТ (рис. 1, Е) выявлено, что удалены только переднецентральные отделы эндосупраселлярной части опухоли и отмечено значительное увеличение опухоли — задней части супраселлярного узла и узлов, расположенных на скате. С учетом данных гистологического исследования материала от второй операции и быстрого роста опухоли она была признана неоперабельной. Постепенное нарастание стволово-бульбарной симптоматики привело к нарушению дыхательной функции и смерти.

Результаты морфологического исследования

Гистологически материал от первой операции (рис. 1, В) представлен опухолью (аденома гипофиза) из мелких мономорфных клеток с округлыми гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой. Митотический индекс 5 на 10 полей зрения при большом увеличении (×400).

При ИГХ-исследовании обнаружено, что клетки опухоли экспрессируют пролактин, Ver-EP4, синаптофизин и фактор роста эндотелия сосудов, экспрессия других гормонов гипофиза негативна. Индекс мечения Ki-67 11 % (рис. 1, Г). Патоморфологический диагноз: пролактинсекретирующая аденома гипофиза с наличием фигур митозов.

Материал от второй операции гистологически представлял опухоль с выраженным полиморфизмом (рис. 1, Ж). Наряду с описанными выше мелкими клетками с гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой имелись более крупные, со светлым ядром и большим количеством цитоплазмы, формирующие местами скопления органоидного типа, разделенные фрагментами соединительной ткани. Митотический индекс 12 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа (×400). При ИГХ-исследовании в клетках опухоли негативны все маркеры, включая пролактин, кроме виментина и фактора роста эндотелия сосудов. Индекс мечения Ki-67 составил 21 % (рис. 1, З). По совокупности этих морфологических изменений опухоли (злокачественная трансформация) был поставлен диагноз: карцинома гипофиза.

При аутопсии на основании черепа обнаружена опухоль плотной консистенции в виде узла, расположенного эндосупраселлярно и в кавернозном синусе. Узлы, лежащие на скате, были анатомически связаны с ним и поэтому не могли расцениваться как метастазы. Однако в мягких мозговых оболочках основания мозга обнаружены множественные очаги опухолевой диссеминации, гистологически идентичные основному узлу опухоли. В других органах метастазы не обнаружены.

Резюме

В наблюдении представлен случай злокачественной трансформации пролактинсекретирующей аденомы ги-

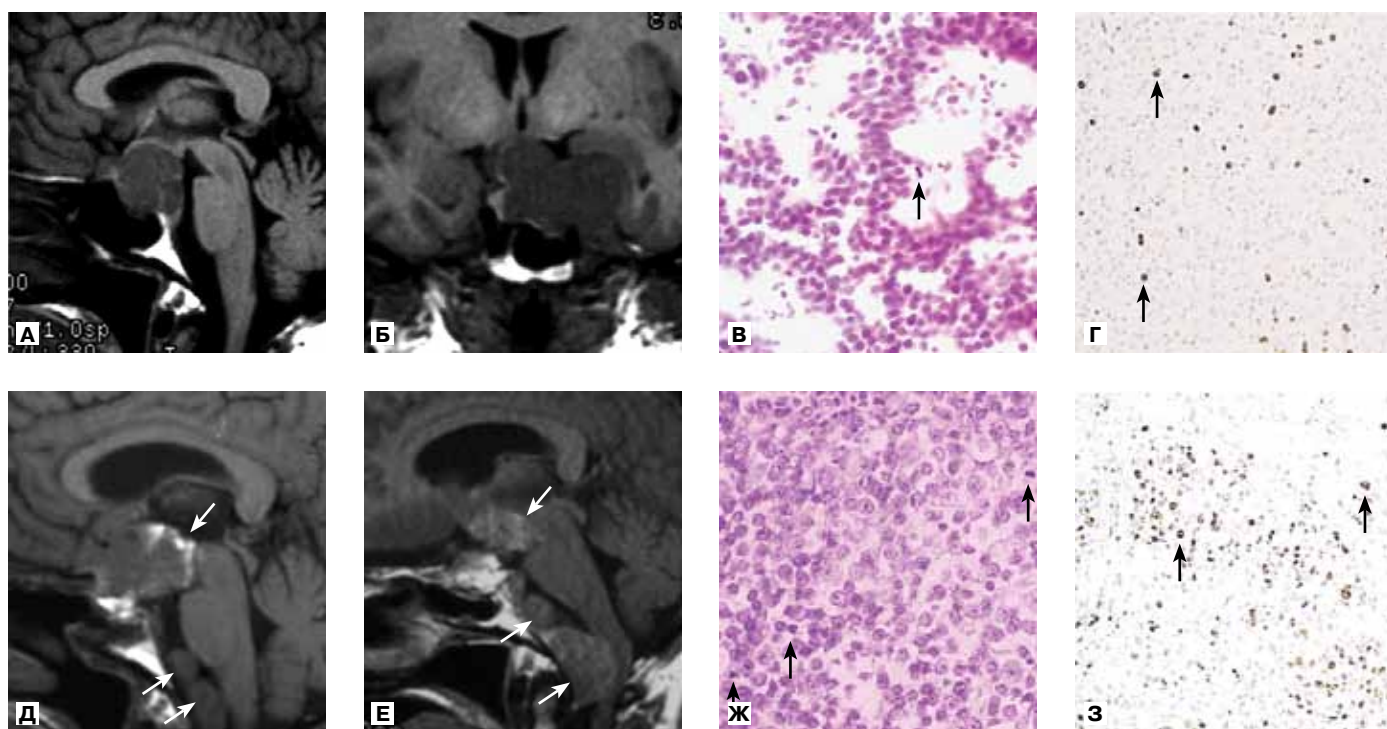


Рисунок 1. Карцинома гипофиза (наблюдение 1).

А. МРТ эндосупралатероселлярной аденомы гипофиза до первой операции (сагиттальная проекция). **Б.** МРТ эндосупралатероселлярной аденомы гипофиза до первой операции (фронтальная проекция). **В.** Гистологическая картина, соответствующая диагнозу «аденома гипофиза» (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). **Г.** ИГХ-исследование с антителами к Ki-67 (клон MiB-1): экспрессия 11% ($\times 400$). **Д.** МРТ через 4 мес после первой операции: повторный рост супраселлярной части опухоли и формирование узлов на скате (указано стрелками). **Е.** МРТ через месяц после второй операции — парциального удаления узла опухоли из хиазмальной области: увеличение размера супраселлярной части опухоли и узлов на скате. **Ж.** Гистологическая картина «оболочечного» метастаза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). **З.** ИГХ-исследование с антителами к Ki-67 (клон MiB-1): экспрессия 21% ($\times 400$).

пофиза. Процесс характеризовался появлением органоидности строения опухоли, повышением ее пролиферативной активности более чем в 2 раза, а также утратой опухолевыми клетками признаков структурной и функциональной дифференцировки, что проявилось утратой гормональной активности опухоли. Гистологический диагноз карциномы получил подтверждение в виде диссеминации опухоли по оболочкам головного мозга.

Еще раз подчеркнем, что до настоящего времени не описаны морфологические признаки, позволяющие четко дифференцировать аденому и карциному гипофиза. Так, наличие в аденоме митотической активности, высокого индекса мечения Ki-67 и других маркеров, согласно данным литературы, не является абсолютно достоверным признаком малигнизации опухоли [4]. Структура аденомы гипофиза в биоптате от первой операции с формальных позиций не позволяла также предполагать ее злокачественность.

НАБЛЮДЕНИЕ 2

Женщина 44 лет, перенесла с интервалом 11 мес две трансназальные операции по поводу эндосупралатероселлярной аденомы гипофиза с распространением в левый кавернозный синус (рис. 2, А). Перед первой операцией у пациентки выявлялись хиазмальный синдром и экзоптальм слева (1 мм).

Гистологически после обеих операций констатирована аденома гипофиза с выраженным ангиоматозом, полиморфизмом и единичными митозами (рис. 3, А).

Через 11 мес после второй операции — ухудшение остроты зрения, трофический кератит за счет поражения 1-й ветви V нерва, недостаточность функции III нерва и сохранение битемпоральной гемианопсии. При МРТ — признаки продолженного роста в кавернозном синусе (рис. 2, Б). Произведено транскраниальное удаление опухоли (при гистологическом исследовании выявлена аденома гипофиза с единичными митозами) с последующим облучением остаточной опухоли в кавернозном синусе суммарная очаговая доза 54 Гр. В послеоперационном периоде отмечены улучшение зрения и расширение границ полей зрения наряду с нарастанием недостаточности функции левого глазодвигательного нерва.

В последующие 3 года отмечалось увеличение размера опухоли в кавернозном синусе со снижением остроты зрения до слепоты слева. Присоединилась боль в спине, а позднее — онемение в правой стопе. При МРТ выявлено экстрамедулярное образование на уровне Th₁₁—Th₁₂ (рис. 2, В).

Экстрамедулярная опухоль удалена. Гистологически расценена как метастаз карциномы гипофиза (рис. 3, В, Г).

В послеоперационном периоде проведен курс лучевой терапии на область позвоночника.

При контрольной МРТ спустя 2 мес от последней операции выявлены увеличение латероселлярного узла опухоли и появление нового метастаза в пинеальной области (рис. 2, Г). Произведено парциальное транскраниальное удаление эндосупралатероселлярной опухоли. Гистологически диагностирована карцинома (рис. 3, Д, Е).

В послеоперационном периоде проводились курсы химиотерапии (комбинация цисплатина, этопозида и циклофосфамида), несмотря на которые при МРТ спинного мозга выявлялись очаги накопления контрастного вещества на уровне Th_{VII}—х₁ и L_V (рис. 2, Д).

Селлярно-параселлярная и интраорбитальная части опухоли постепенно увеличивались в размерах, опухоль проникла в заднюю черепную ямку, увеличились размеры метастатического узла в пинеальной области, появился очаг накопления контрастного вещества в левой гемисфере мозжечка (рис. 2, Е, Ж).

Через полгода после последней операции появились амнезия, дезориентация, а вскоре и угнетение сознания до сомноленции/сопора, отмечались приступы судорог.

В связи с появлением на МРТ расширения боковых и III желудочков мозга и перивентрикулярного отека проведена вентрикулоперитонеостомия с соединением передних рогов боковых желудочков мозга. Несмотря на это, в послеоперационном периоде резко увеличился эк-

зофтальм (рис. 2, З), в связи с чем опухоль удалена из левой глазницы с сохранением глазного яблока. Состояние больной оставалось тяжелым, и через полгода она скончалась. Вскрытие не производилось.

Результаты морфологического исследования

Последовательные морфологические исследования операционного материала позволили выявить злокачественную трансформацию аденоры гипофиза в карциному с сохранением клеточной дифференцировки новообразования.

Гистологическая картина опухоли от 3 первых операций не позволила предполагать карциному гипофиза. Тем не менее уровень Ki-67 5% в биоптате опухоли по классификации ВОЗ позволял обсуждать возможность «атипичной» аденоры гипофиза. В последующих биоптатах наблюдалось увеличение индекса мечения Ki-67 до 15%. При ИГХ-исследовании первичной опухоли и метастаза выявлялась фокальная умеренно выраженная экспрессия фолликулостимулирующего гормона, соматотропного гормона и пролактина.

Таким образом, появление спинального метастаза позволило поставить диагноз карциномы, ИГХ- и светооптическая картина метастаза была идентична таковой опухоли гипофиза.

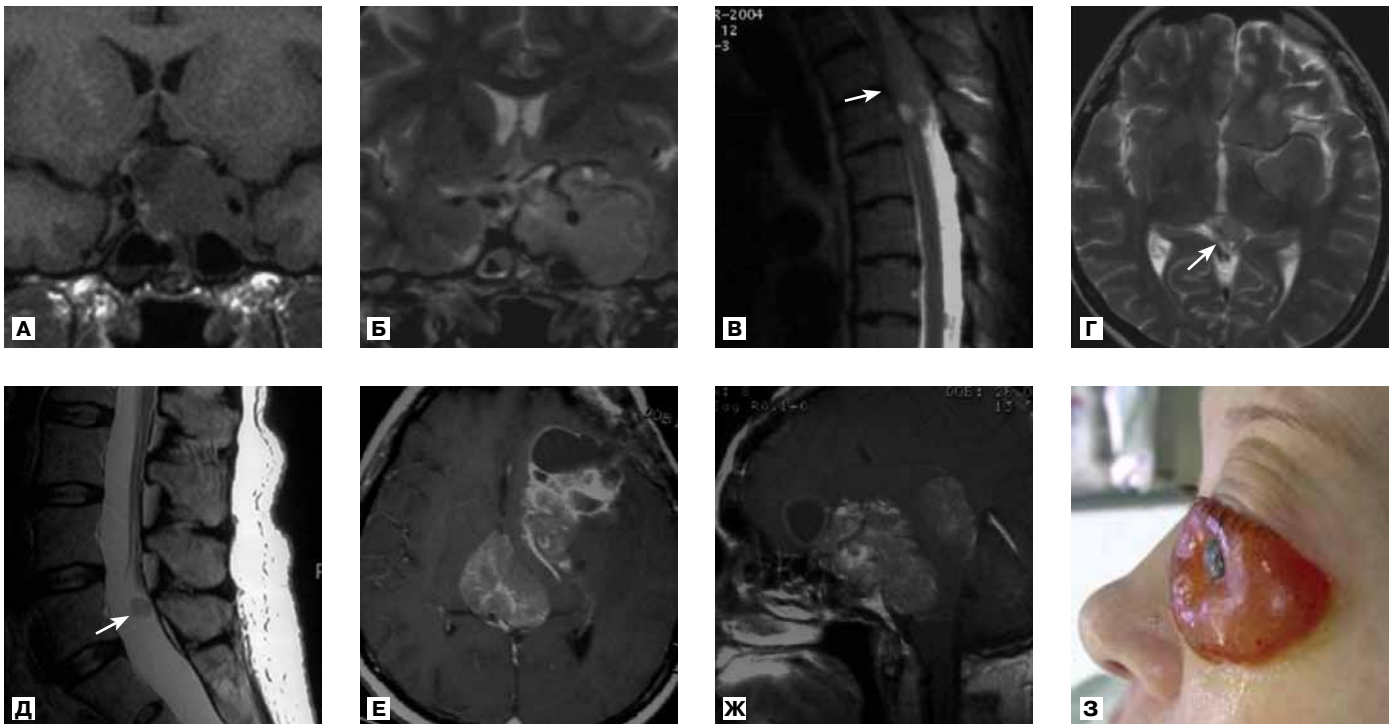


Рисунок 2. Карцинома гипофиза (наблюдение 2): данные МРТ и физикального исследования.

А. МРТ головы перед транскраниальной операцией (фронтальная проекция). **Б.** МРТ головы (фронтальная проекция) через 11 мес после транскраниальной операции; отмечается значительное распространение опухоли в кавернозный синус. **В.** МРТ позвоночника через 3 года после транскраниальной операции и курса лучевой терапии; появление отдаленных метастазов (указаны стрелкой) в спинномозговом канале (указаны стрелкой). **Г.** МРТ головы через 3 года после лечения; появление отдаленных метастазов в пинеальной области (указаны стрелкой). **Д.** МРТ позвоночника: появление нового спинального метастаза (через 2,5 мес после операции на спинном мозге). **Е.** МРТ головы (аксиальная проекция: увеличение основного узла опухоли и интракраниальных метастазов). **Ж.** То же, что на рис. Е (сагиттальная проекция). **З.** Выраженный хемоз и экзофтальм на стороне роста опухоли в глазницу.

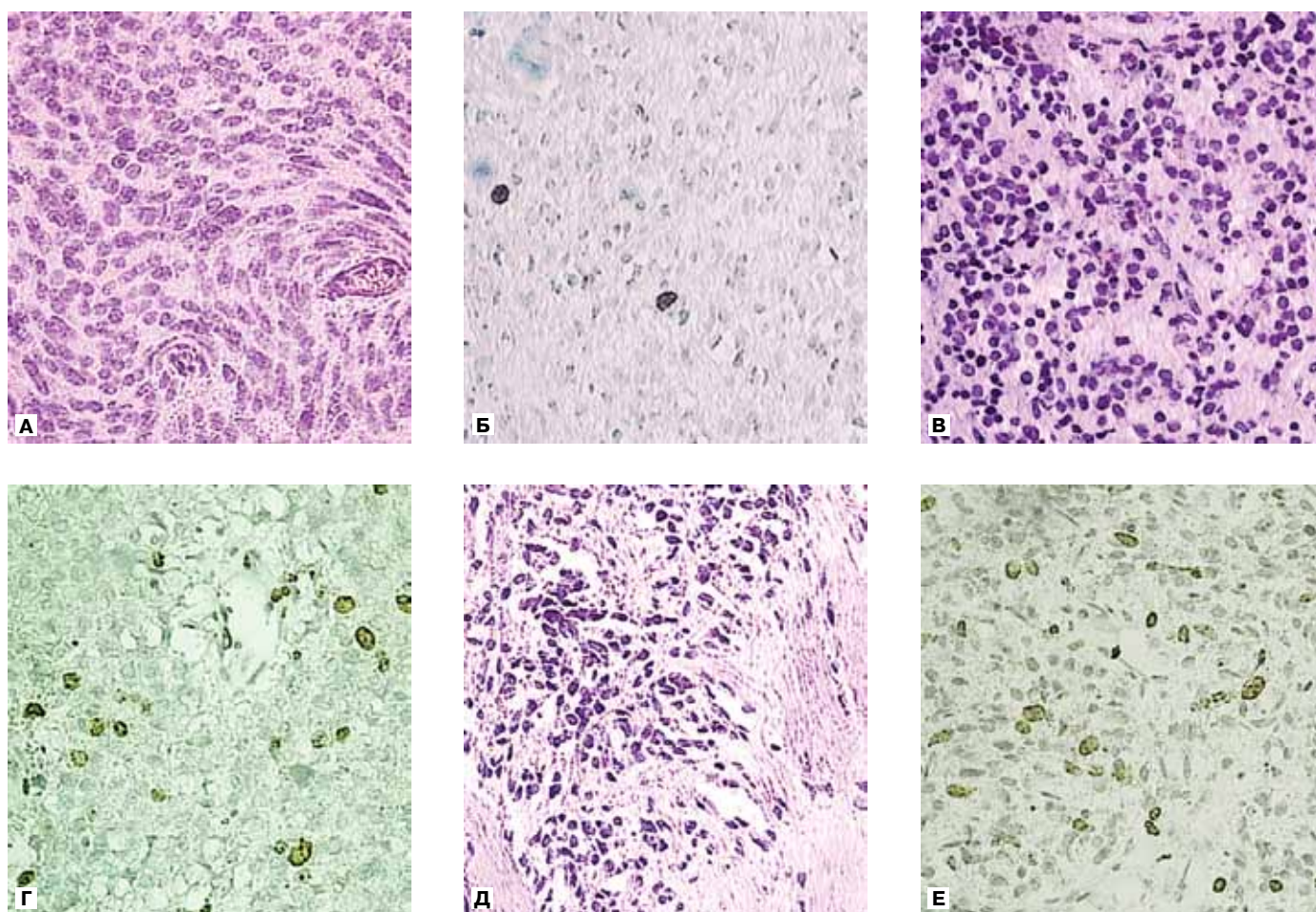


Рисунок 3. Карцинома гипофиза (наблюдение 2): данные гистологического и ИГХ-исследования.

А. Гистологическое исследование опухоли, удаленной трансназальным доступом из селлярной области (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Картина соответствует диагнозу «аденома гипофиза». **Б.** То же, что на рис. А: ИГХ-исследование с антителами к Ki-67 (клон MiB-1): экспрессия 5% ($\times 400$). **В.** Гистологическое исследование метастатического узла в области Th_{III}—Th_{IV} (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). **Г.** То же, что на рис. В: ИГХ-исследование с антителами к Ki-67 (клон MiB-1): экспрессия 10% ($\times 400$). **Д.** Гистологическое исследование опухоли, удаленной транскраниальным доступом из селлярной области (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). **Е.** То же, что на рис. Д: ИГХ-исследование с антителами к Ki-67 (клон MiB-1): экспрессия 15% ($\times 400$).

Резюме

В рассмотренном наблюдении 1 длительность заболевания с момента первой операции до смерти больной составила менее 6 мес, а в наблюдении 2 — почти 7 лет. Не исключено, что это связано со сдавливанием ствола мозга в первом случае. Однако обращает внимание различие сроков между активацией роста опухоли, появлением метастазов и получением «доброкачественной» и «злокачественной» биопсии — 4,5 мес в наблюдении 1 и около 6 лет в наблюдении 2. Это может свидетельствовать о разной биологической активности двух представленных карцином гипофиза.

Кроме того, возможно, что более длительное течение заболевания во втором наблюдении связано с проведением более адекватного, с точки зрения современных возможностей, комбинированного лечения.

Возможности химио- и лучевой терапии в лечении карцином гипофиза мало изучены, но, скорее всего, существенно ограничены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не рассматривая положение о возникновении карциномы гипофиза de novo или из аденомы-предшественника, резонно предположить, что бывают опухоли, приобретающие в какой-то момент своего развития признаки злокачественности, но еще не давшие метастазов. Клинико-рентгенологические данные не позволяют своевременно выявить их. В дебюте заболевания такие опухоли проявляются теми же нейроэндокринными симптомами, что и обычные аденомы. Можно лишь ориентироваться на темп их развития, однако даже из представленных нами наблюдений видно, что он может быть различным. Склонность к инвазивно-инфильтративному росту также не может служить диагностическим критерием, так как он характерен и для многих аденом (в том числе с благоприятным клиническим течением и биологическим «поведением»).

Понятно, что отсутствие гистологических критериев карциномы ограничивает возможности клиницистов в

своевременном и адекватном лечении больных. Поэтому решение этой задачи следует считать более чем актуальным.

В связи с этим представляется важным сделанное введение в классификацию ВОЗ градаций «типичная аденома — атипичная аденома», что, по мнению ряда авторов, весьма значимо для прогноза течения заболевания. Напомним, что к «атипичным» аденомам предложено относить опухоли с инвазивным ростом, повышенным митотическим индексом и индексом мечения Ki-67 > 3% и p53, но без доказанных метастазов [4]. Известно, что частота рецидивов зависит в основном от радикальности удаления аденом. Однако даже после радикальных операций многие из них дают повторный рост, что можно условно расценивать как признак биологической «недоброкачественности».

В ранее проведенных исследованиях мы не выявили явной зависимости частоты послеоперационных рецидивов аденом от количества митозов, но обнаружили, что при опухолях с большим количеством митозов рецидивы развиваются раньше (медиана времени до появления рецидива 4 года), чем при абсолютно «доброкачественных» аденомах (медиана 6 лет). В этой же группе больных выявлено, что уровень Ki-67 существенно и статистически значимо различается в разных группах аденом. В группе рецидивировавших опухолей (n = 50) показатели варьировали от 0,5 до 12,3% (в среднем 5,7%). В группе опухолей без рецидива (n = 31) вариабельность уровней Ki-67 составила от 0,7 до 3,8% (в среднем 1,87%). Используя рекомендованный в литературе критерий, мы изучили частоту рецидивирования в зависимости от уровня повышения Ki-67. Количество рецидивов при Ki-67 ≥ 3% составило 95,3% (41 из 43 случаев), что статистически значимо отличается от количества рецидивов среди опухолей с Ki-67 < 3% — 23,7% (9 из 38 случаев). При оценке этих наблюдений по методу Каплана—Майера выявлено, что показатель 5-летней безрецидивной выживаемости при Ki-67 ≥ 3% равен всего 12,0%, а при Ki-67 < 3% — 92,0% [14].

Данные литературы свидетельствуют о том, что для поиска признаков недоброкачественности аденом возможно определение маркеров клеточной пролиферации, ингибиторов клеточного цикла, факторов ангиогенеза, факторов роста, рецепторов.

В комментариях к классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы сформулирована многоступенчатая система для установления расширенного диагноза «аденома гипофиза». В частности, подчеркивается необходимость использования сочетания клинических данных и результатов визуализирующих исследований (компью-

терная томография, МРТ) с морфологическим исследованием. При этом для корректного диагноза необходимо применение как обычных гистологических методик, так и ИГХ-исследования, электронной микроскопии, данных молекулярной биологии и генетических исследований [15]. Однако при этом также все еще невозможно провести дифференциальный диагноз между аденомой и карциномой. Необходимо продолжать активные поиски новых признаков и критериев, которые позволят более своевременно и достоверно выявлять недоброкачественные аденомы гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kleihues P., Burger P., Scheithauer B. Histological Typing of the tumors of the Central Nervous System. — Berlin, 1993.
2. Pathology and genetics of tumors of the nervous system / Kleihues P., Burger P. C., Collins V. P. // Kleihues P., Cavenee W. K. (eds.). — Lyon, 2000.
3. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K. — IARC: Lyon, 2007.
4. World Health Organization classification of tumours: Tumours of endocrine organs / DeLellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U., Eng C. — IARC: Lyon, 2004.
5. Al-Shraim M., Asa S. L. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? // Acta Neuropathol. — 2006. — Vol. 111, N 1. — P. 1—7.
6. Farrell W. E. The WHO typing of pituitary tumors: a commentary // Acta Neuropathol. — 2006. — Vol. 111, N 1. — P. 60—61.
7. Sano T. Comments on the WHO histological classification of pituitary tumors // Acta Neuropathol. — 2006. — Vol. 111, N 1. — P. 82—83.
8. Pernicone P. J., Scheithauer B. W., Sebo T. J. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 804—812.
9. Thapar K., Scheithauer B. W., Kovacs K. T. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: analysis using MiB-1 antibody // Neurosurgery. — 1996. — Vol. 38. — P. 99—106.
10. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification / Scheithauer B. W., Kovacs K. T., Laws E. R. Jr., Randall R. V. // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 65. — P. 733—744.
11. Absent immunohistochemical staining in pituitary carcinoma / Kumar K., Macaulay R. J., Kelly M., Pirlot T. // Can. J. Neurol. Sci. — 2001. — Vol. 28. — P. 174—178.
12. Ragel B. T., Couldwell W. T. Pituitary Carcinoma: A Review of the Literature // Neurosurg. Focus. — 2004. — Vol. 16, N 4. — P. 416—425.
13. Pichard C., Gerber S., Laloi M. Pituitary carcinoma: report of an exceptional case and review of the literature // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25. — P. 65—72.
14. Recurrent pituitary adenomas / Kalinin P., Kadashev B., Korshunov A., Kutin M., Faizullaev R., Trunin Y., Shkarubo A., Alekseev S., Astafieva L., Voronina I. // 13-th World Congress of Neurological Surgery. — Morocco: Marrakesh, 2005. — P. 931.
15. Kovacs K. Classification of pituitary adenomas // Neuro Oncol. — 2001. — Vol. 54, N 2. — P. 121—127.

Поступила 20.08.2010

*Boris Alexandrovich Kadashev¹, Lyudmila Igorevna Astafyeva²,
Lyudmila Valentinovna Shishkina³, Daniil Leonidovich Rotin⁴*

A CONTEMPORARY VIEW OF PITUITARY CARCINOMA

¹ MD, PhD, Professor, Head, 8th Neurosurgery Department, Academician N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute RAMS (16, 4th Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation)

² MD, PhD, Senior Researcher, 8th Neurosurgery Department, Academician N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute RAMS (16, 4th Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation)

³ MD, PhD, Head, Pathomorphology Unit, 8th Neurosurgery Department, Academician N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute RAMS (16, 4th Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation)

⁴ MD, PhD, Senior Researcher, Pathomorphology Unit, 8th Neurosurgery Department, Academician N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute RAMS (16, 4th Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation)

Address for Correspondence: Astafyeva Lyudmila Igorevna, 8th Neurosurgery Department, Academician N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute RAMS, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation; e-mail: LAst@nsi.ru

The WHO histological classification specifies pituitary carcinoma as a tumor originating from adenohypophysis cells with craniospinal and/or systemic metastasis. Pituitary carcinomas account for not more than 0.2% of all pituitary tumors. The current literature describes about 150 cases. There were only 2 (0.08%) cases of pituitary carcinoma among 2,500 patients receiving surgery at the N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute during 2000 through 2009 including 1 case with malignant transformation of prolactin-secreting pituitary adenoma into carcinoma with metastasis to *pia mater* of brain and the other case having pituitary carcinoma with craniospinal metastasis. The paper describes these clinical cases and analyzes in detail the relevant histological and immunohistochemical test results.

Key words: carcinoma, pituitary, metastasis.

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 указанным выше требованиям. Подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микроскопии, увеличение, метод окраски материала.

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

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