

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

41 • Октябрь 2015

ISSN 2072-0505

Тромбоэмболия легочной
артерии: некоторые вопросы
эпидемиологии и лечения
у онкологических пациентов

Метастазы солидных опухолей
в орбиту. Трудности диагностики

Клиническое значение
исследования инсулиноподобных
факторов роста (ИФР)
и ИФР-связывающих белков
у больных новообразованиями
яичников

Пути оптимизации дистанционной
лучевой терапии рака
предстательной железы

Отдаленные результаты таргетной
терапии пациентов с хроническим
миелолейкозом ингибиторами
тирозинкиназ 1-й и 2-й линий

Молекулярный патогенез рака
мочевого пузыря

Разработка метода выявления соматических
мутаций гена PIK3CA с помощью
мультиплексной аллель-специфичной ПЦР
в режиме реального времени
и его валидация в опухолях
больных раком молочной железы

Анализ онкозаболеваемости
и смертности населения
Московской области за 2014 год

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

240 ЛЕТ НА БЛАГО И ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

№ 41 • Октябрь 2015

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна
Москва, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агафонов Борис Валентинович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Де Херт Стефан, д-р, проф.
Гент, Бельгия

Калинин Ариан Павлович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Круглов Евгений Ефимович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-кор. РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Онопrienко Геннадий Алексеевич, чл.-кор. РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Райниш Уолтер, д-р, проф.
Гамильтон, Канада

Шабалин Владимир Николаевич,
академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, проф.
Нижний Новгород, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Вишнякова Мария Валентиновна, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Волошин Виктор Парфентьевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Древаль Александр Васильевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Котов Сергей Викторович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Куликов Дмитрий Александрович, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Мазурин Валентин Сергеевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук
Москва, Российская Федерация

Руденко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Рябцева Алла Алексеевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Федорова Светлана Ивановна, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Шатохина Светлана Николаевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2015 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. вхо-
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-
мых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции журнала «Альманах клинической
медицины».

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Гуров А.Н., Балканов А.С., Катунцева Н.А.,
Огнева Е.Ю.

**Анализ онкозаболеваемости и смертности
населения Московской области за 2014 год . . . 6**

Филипенко М.Л., Шамовская Д.В., Оськина Н.А.,
Оскорбин И.П., Храпов Е.А., Овчинникова Л.К.,
Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.

**Разработка метода выявления соматических
мутаций гена PIK3CA с помощью
мультиплексной аллель-специфичной ПЦР
в режиме реального времени
и его валидация в опухолях больных
раком молочной железы 12**

Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Короткова Е.А.,
Исаева Э.Р., Ермилова В.Д., Лактионов К.П.,
Адамян Л.В., Кушлинский Н.Е.

**Клиническое значение исследования
инсулиноподобных факторов роста (ИФР)
и ИФР-связывающих белков у больных
новообразованиями яичников 19**

Балканов А.С., Молчанова Г.С., Петрушкина Н.Н.,
Рыболовлев А.В.

**Изменение уровня инсулина в крови
пациентов с глиобластомой головного мозга
во время проведения адьювантного курса
лучевой терапии 28**

Любимова Н.В., Томс М.Г., Чурикова Т.К.,
Харитиди Т.Ю.

**Клиническое значение хромогранина А при
нейроэндокринных опухолях желудочно-
кишечного тракта 35**

Бабкина И.В., Бондарев А.В., Шупак М.Ю.,
Булычева И.В., Соловьев Ю.Н., Махсон А.Н.,
Алиев М.Д., Кушлинский Н.Е.

**Отдаленные результаты лечения больных
саркомаами костей с учетом содержания
металлопротеиназ в сыворотке крови 40**

Балканов А.С.

**Пути оптимизации дистанционной лучевой
терапии рака предстательной железы 46**

Поляков П.Ю., Быченков О.А.

**Оценка клинического применения
радиосенсибилизаторов гипоксических
клеток при лучевой терапии злокачественных
эпителиальных опухолей кожи 52**

Высоцкая Л.Л., Голенков А.К., Трифонова Е.В.,
Митина Т.А., Катаева Е.В., Черных Ю.Б.

**Отдаленные результаты таргетной терапии
пациентов с хроническим
миелолейкозом ингибиторами
тирозинкиназ 1-й и 2-й линий 60**

Белоусов К.А., Голенков А.К., Катаева Е.В.

**Результаты лечения острого
миелобластного лейкоза в реальной
клинической практике 66**

Корякина Е.В., Потетня В.И.

**Цитогенетические эффекты низких доз
нейтронов в клетках млекопитающих 72**

Лекция, обзор

Немцова М.В., Кушлинский Н.Е.

**Молекулярный патогенез
рака мочевого пузыря 79**

Делекторская В.В.

**Нейроэндокринные опухоли
бронхопульмональной системы и тимуса:
морфологические аспекты диагностики 89**

Розанов И.Д., Семашкова А.Е., Балканов А.С.,
Терпигорев С.А., Степанова Е.А.

**Тромбоэмболия легочной артерии:
некоторые вопросы эпидемиологии
и лечения у онкологических пациентов 97**

Клинические наблюдения

Гришина Е.Е.

**Метастазы солидных опухолей в орбиту.
Трудности диагностики
(разбор клинических случаев) 103**

Никитин А.А., Ахтямов Д.В., Сипкин А.М.,
Ахтямова-Гивировская Н.Е., Корсакова Н.А.,
Лампер А.Г.

Одонтогенная миксома верхней челюсти . . . 110

Дорогие читатели!



Номер журнала «Альманах клинической медицины», который вы держите в руках, посвящен вопросам диагностики и лечения онкологических заболеваний. В эпоху становления российской клинической медицины, на которую пришлось первые сто лет истории Екатерининской больницы (Старо-Екатерининская больница, МОКИ, ныне ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), практиковался хирургический подход к лечению больных со злокачественными новообразованиями. Из архивных материалов известно, что в 20-е гг. XIX века под руководством одного из крупнейших отечественных хирургов своего времени, главного врача больницы Андрея Ивановича Поля стали выполняться операции онкологическим пациентам, в том числе и такие технически сложные, как резекция саркомы нижней челюсти. В 1870 г. онкологическую практику продолжил знаменитый русский хирург Сергей Иванович Костарев, стоявший у истоков второго в мире (после Парижского Societe de chirurgie) Московского общества хирургов.

XX век ознаменовался бурным развитием новых отраслей практической медицины, в том числе онкологии, при этом сотрудники нашего института внесли в формирование этого направления отнюдь не малую лепту. В 1898 г. на работу в хирургическое отделение Старо-Екатерининской больницы поступает Петр Александрович Герцен. Именно здесь состоялся его профессиональный рост – от экстерна до профессора. В 1921 г., будучи уже крупным специалистом в области онкологии, он был назначен первым директором Московского онкологического института, ныне известного во всем мире как МНИОИ им. П.А. Герцена. А в 1952 г. на базе 2-го хирургического отделения МОКИ был образован институт экспериментальной патологии и терапии рака. Его директором был назначен профессор Николай Николаевич Блохин, а чуть позже в штат был принят ординатором Николай Николаевич Трапезников. Впоследствии институт был преобразован в Российский онкологический научный центр, носящий имя его основателя Н.Н. Блохина.

Сотрудники МОКИ стояли и у истоков методов лучевой и медикаментозной терапии. Прежде всего следует упомянуть профессора Я.Г. Диллона, возглавлявшего отделение рентгенологии с 1931 г. и до самой своей смерти в 1951 г. Яков Григорьевич стал одним из основоположников не только рентгенологической диагностики у пациентов со злокачественными опухолями, но и радиотерапевтической практики в СССР. Поиском способов медикаментозного лечения рака одной из первых в Советском Союзе стала заниматься в специально для этого организованной лаборатории профессор Нина Георгиевна Ключева. Она создала медикаментозный препарат круцин, который, хотя и не нашел широкого применения, стал прообразом современных эффективных лекарственных средств для терапии различных форм рака.

Представить себе развитие онкологической практики в России невозможно и без участия специалистов морфологов, начинавших или совершенствовавших свою профессиональную деятельность в нашем институте. Среди них выделим Михаила Никифоровича Никифорова и Алексея Ивановича Абрикосова. В МОНИКИ с 1961 по 1973 г. успешно функционировал Институт морфологии человека АМН СССР. Им руководил Александр Павлович Авцын, международным признанием заслуг которого стало включение в состав экспертов Всемирной организации здравоохранения для разработки классификации опухолей головного мозга.

И в наше время в МОНИКИ продолжается исследовательская работа, направленная на поиск новых и совершенствование известных способов лечения онкологических пациентов.

В этом номере мы предлагаем вашему вниманию статьи, посвященные вопросам онкозаболеваемости среди жителей Московской области, диагностики и лечения рака молочной железы, новообразований яичников, сарком костей, нейроэндокринных опухолей, лучевой терапии при глиобластоме, раке предстательной железы, местно-распространенных формах рака кожи, выбора лечебной тактики у гематологических пациентов, обзоры и лекции по таким актуальным проблемам, как канцерогенез рака мочевого пузыря, венозная тромбоземболия в онкологии, а также описания редких клинических случаев.

Главный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»,
директор ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор

Ф.Н. Палеев

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Number 41 • October 2015

EDITOR-IN-CHIEF

Paleev Filipp Nikolaevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Deputy Chief Editor

Molochkov Anton Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Managing Editor

Parpara Olesya Anatol'evna
Moscow, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Agafonov Boris Valentinovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

De Hert Stefan, MD, PhD, Prof.
Ghent, Belgium

Kalinin Arian Pavlovich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kruglov Evgeniy Efimovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Onoprienko Gennadiy Alekseevich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Paleev Nikolay Romanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Reinisch Walter, MD, PhD, Prof.
Hamilton, Canada

Shabalin Vladimir Nikolaevich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Shakhova Nataliya Mikhaylovna, MD, PhD, Prof.
Nizhny Novgorod, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Belousova Elena Aleksandrovna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vishnyakova Mariya Valentinovna, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Voloshin Viktor Parfent'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Gerasimenko Marina Yur'evna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Egorov Viktor Ivanovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Kotov Sergey Viktorovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kulikov Dmitriy Aleksandrovich, PhD
Moscow, Russian Federation

Mazurin Valentin Sergeevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ovezov Aleksey Muradovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Rogatkin Dmitriy Alekseevich, PhD
Moscow, Russian Federation

Rudenko Mikhail Vladimirovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ryabtseva Alla Alekseevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ursova Nataliya Igorevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Fedorova Svetlana Ivanovna, PhD
Moscow, Russian Federation

Shatokhina Svetlana Nikolaevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2015 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИИ № ФЦ77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru

Content

Articles

Gurov A.N., Balkanov A.S., Katuntseva N.A.,
Ogneva E.Yu.

**The analysis of cancer incidence
and mortality among the population
of the Moscow Region in 2014** 6

Filipenko M.L., Shamovskaya D.V., Oskina N.A.,
Oscorbin I.P., Khrapov E.A., Ovchinnikova L.K.,
Gershteyn E.S., Kushlinskii N.E.

**Development of a multiplex allele-specific
real-time PCR method for detection of PIK3CA
gene somatic mutations and its validation
in the tumors of breast cancer patients** 12

Gershteyn E.S., Kushlinskiy D.N., Korotkova E.A.,
Isaeva E.R., Ermilova V.D., Laktionov K.P.,
Adamyanyan L.V., Kushlinskii N.E.

**Clinical implications of insulin-like growth factors
(IGF) and IGF-binding proteins investigation
in patients with ovarian neoplasms** 19

Balkanov A.S., Molchanova G.S., Petrushkina N.N.,
Rybolovlev A.V.

**The change of blood insulin level in patients
with brain glioblastoma during adjuvant
radiation therapy** 28

Lyubimova N.V., Toms M.G., Churikova T.K.,
Kharitidi T.Yu.

**Clinical value of chromogranin A
in gastroenteropancreatic
neuroendocrine tumors** 35

Babkina I.V., Bondarev A.V., Shchupak M.Yu.,
Boulytcheva I.V., Soloviev Yu.N., Makhson A.N.,
Aliev M.D., Kushlinskii N.E.

**Long-term treatment results of bone sarcoma
patients with consideration of serum
metalloproteinase levels** 40

Balkanov A.S.

**The way for optimization of distant radiation
therapy in prostate cancer** 46

Polyakov P.Yu., Bychenkov O.A.

**Evaluation of the clinical use of hypoxic cell
sensitizers in radiation therapy of malignant
epithelial skin tumors** 52

Vysotskaya L.L., Golenkov A.K., Trifonova E.V.,
Mitina T.A., Kataeva E.V., Chernykh Yu.B.

**Long-term results of target therapy with first-
and second-line tyrosine kinase inhibitors
in patients with chronic myeloid leukemia** 60

Belousov K.A., Golenkov A.K., Kataeva E.V.

**The results of treatment of acute myeloid
leukemia in everyday clinical practice** 66

Koryakina E.V., Potetnya V.I.

**Cytogenetic effects of low neutron doses
in mammalian cells** 72

Lecture, review

Nemtsova M.V., Kushlinskii N.E.

The molecular pathogenesis of bladder cancer .. 79

Delektorskaya V.V.

**Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary
system and the thymus: morphological aspects
of diagnosis** 89

Rozanov I.D., Semashkova A.E., Balkanov A.S.,
Terpigorev S.A., Stepanova E.A.

**Pulmonary embolism: some issues
of epidemiology and treatment
in cancer patients** 97

Clinical cases

Grishina E.E.

**Orbital metastases of solid tumors.
Diagnostic problems** 103

Nikitin A.A., Akhtyamov D.V., Sipkin A.M.,
Akhtyamova-Givirovskaya N.E., Korsakova N.A.,
Lamper A.G.

Maxillary sinus odontogenic myxoma 110



Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год

Гуров А.Н. • Балканов А.С. • Катунцева Н.А. • Огнева Е.Ю.

Актуальность. При планировании мероприятий, направленных на совершенствование организации медицинской помощи онкологическим пациентам, обеспечение высокого качества и доступности этого вида медицинской помощи, большое значение имеет анализ показателей заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований.

Цель – определение уровня и структуры заболеваемости и смертности населения Московской области от злокачественных новообразований в зависимости от опухолевой локализации и пола пациента.

Материал и методы. Расчет и анализ показателей заболеваемости и смертности проведен на основе данных отчетной формы Федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» в Московской области за 2014 г. Для

анализа показателей смертности, в том числе детской, использовали также материалы службы государственной статистики по Московской области.

Результаты. В 2014 г. в Московской области впервые было выявлено 25 600 случаев злокачественных новообразований, что соответствовало показателю заболеваемости 363,2 случая на 100 тыс. населения. Ведущими причинами заболеваемости среди мужчин были рак предстательной железы, а также рак трахеи, бронхов, легкого – 54,2 и 47,0 на 100 тыс. мужского населения соответственно. У женщин чаще всего выявлялся рак молочной железы и рак кожи: 86,0 и 58,9 на 100 тыс. женского населения соответственно. По данным Росстата, в 2014 г. показатель смертности от всех новообразований в Московской области составил 228,1 на 100 тыс. населения. В структуре причин смертности мужского населения от новообразований

первое место занимает рак трахеи, бронхов, легкого (22,2%), второе – рак желудка (13,3%), третье – рак предстательной железы (8,1%). Среди причин смертности женского населения первое место принадлежит раку молочной железы (16,6%), второе – раку яичника, тела и шейки матки (14,1%), третье – раку желудка (11,4%).

Заключение. По результатам медико-статистического анализа заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований определены основные направления совершенствования медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями и пути дальнейшего развития специализированной медицинской помощи в Московской области.

Ключевые слова: рак, статистика, заболеваемость, смертность, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легкого.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11

Медико-социальная значимость онкологической патологии обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью населения, а также значительным снижением качества жизни таких пациентов. В 2013 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации составила 234,7 случая на 100 тыс. населения (на 9,9% выше, чем в 2012 г.) [1]. Для сравнения: на тот же период в Западной Европе онкологические заболевания выявлялись значительно чаще, что предопределило уровень заболеваемости в 298,7 случая на 100 тыс. населения [2]. В мире по уровню смертности онкологическая патология

находится на втором месте после болезней системы кровообращения: в 2010 г. сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти почти 13 млн, а опухолевая патология – 8 млн (всего в 2010 г. в мире умерли 52,8 млн) [3]. В структуре причин смертности населения Московской области на долю злокачественных новообразований приходится 16,4%.

Материалы анализа заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований представляются крайне важными для совершенствования специализированной, в настоящее время все чаще высокотехнологичной, онкологической медицинской помощи населению



Подмосковного региона. Предпринятое нами изучение уровня и структуры заболеваемости и смертности населения Московской области от злокачественных новообразований в 2014 г. позволит в дальнейшем разработать план мероприятий, направленных на совершенствование организации медицинской помощи онкологическим пациентам и гарантирующих высокое качество и доступность этого вида медицинской помощи.

Материал и методы

Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями проведен по данным, содержащимся в ежегодной отчетной форме Федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по Московской области за 2014 г. Основным источником информации при заполнении этой отчетной формы послужила первичная учетная медицинская документация «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» (форма № 090/У). В нее включены сведения о злокачественных новообразованиях, выявленных в течение 2014 г. у жителей Московской области (в том числе у детей) впервые в жизни, причем независимо от обстоятельств – при обращениях за медицинской помощью, во время профилактического осмотра, при диспансеризации отдельных контингентов населения и хронических больных, при обследовании и лечении в стационаре, при посмертном патологоанатомическом исследовании и пр. Впервые выявленные и учтенные таким образом за отчетный год злокачественные новообразования распределены по локализациям (согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра) и полу. На основе вышеуказанных данных были рассчитаны интенсивные показатели первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями по Московской области в целом для всего населения и отдельно по наиболее распространенным опухолевым локализациям, среди мужского и женского населения. Расчет проведен на 100 тыс. соответствующего населения (численность мужского населения Московской области составляет 3295,4 тыс., женского населения – 3838,2 тыс.). Кроме того, вычислялся показатель структуры, характеризующий долю злокачественных новообразований конкретной локализации от общего числа впервые выявленных злокачественных новообразований среди мужского и женского населения.

Гуров Андрей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-организационного отдела¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–3, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 684 45 87.
 E-mail: kafedraoz@mail.ru

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹

Катунцева Нина Александровна – канд. мед. наук, доцент, заведующая отделением проблем здоровья населения и региональных программ здравоохранения¹

Огнева Екатерина Юрьевна – заместитель директора¹

При анализе смертности жителей Московской области от новообразований, в том числе злокачественных, использованы материалы Федеральной службы государственной статистики (Росстат) по Московской области за 2014 г., отражающие распределение абсолютного числа умерших от злокачественных новообразований по полу и причинам смерти. Эти данные легли в основу расчета интенсивных показателей смертности от новообразований, а также по наиболее распространенным опухолевым локализациям и отдельно среди мужского и женского населения. С учетом пола умерших и локализации процесса была рассчитана и структура смертности от злокачественных новообразований.

Результаты

В 2014 г. в Московской области впервые выявлено 25 600 новых случаев опухолевой патологии, что соответствует уровню заболеваемости злокачественными новообразованиями, равному 363,2 случая на 100 тыс. населения. Среди мужского населения заболеваемость злокачественными новообразованиями была несколько ниже, чем среди женского (328,9 и 384,6 на 100 тыс. соответственно).

Среди мужского населения Московской области первое ранговое место по уровню заболеваемости занимал рак предстательной железы – 54,2 на 100 тыс., что соответствовало 16,5% от общего числа злокачественных новообразований, впервые выявленных у мужчин в 2014 г. На втором месте по частоте заболеваемости располагался рак трахеи, бронхов и легкого – 47,0 на 100 тыс. мужского населения, с долей 14,3%. На третьем месте – рак кожи (включая меланому): 36,3 на 100 тыс. мужского населения, или 11,0%. Среди женского населения на первом месте в 2014 г. по уровню заболеваемости находился рак молочной железы – 86,0 на 100 тыс. женского населения, доля рака с вышеназванной локализацией составила 22,3%; второе место занимал рак женской половой сферы (рак яичника, тела и шейки матки) – 73,8 на 100 тыс. женского населения, с долей 19,2%; на третьем месте оказался рак кожи (включая меланому) – 58,9 на 100 тыс. женского населения, его доля соответствовала 15,3% (табл. 1).

В 2014 г. уровень смертности всего населения Московской области от новообразований (класс в целом) составил 228,1 на 100 тыс. населения, в том числе от злокачественных новообразований – 225,9 случая на 100 тыс. населения. Следовательно, смертность от новообразований формировалась практически полностью за счет

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



злокачественных форм. Смертность мужчин от злокачественных новообразований в 2014 г. была выше смертности женщин: 241,1 и 212,7 на 100 тыс. соответствующего населения.

Среди ведущих причин смертности мужского населения Московской области в 2014 г. от злокачественных новообразований лидерство принадлежало раку трахеи, бронхов, легкого – 53,6 на 100 тыс. мужского населения, что в структуре смертности мужчин соответствовало 22,2%, на втором месте по уровню смертности располагался рак желудка – 32,1 на 100 тыс. мужского населения (13,3%), на третьем месте был рак предстательной железы – 19,5 на 100 тыс. мужского населения (8,1%). Среди основных причин смертности от злокачественных новообразований женского населения Московской области в 2014 г. первое место занимал рак молочной железы – 35,3 на 100 тыс. женского населения (16,6% от всех злокачественных новообразований, ставших

причиной смерти женщин), на втором месте оказались опухоли женской половой сферы – 30,0 на 100 тыс. женского населения (14,1%), на третьем месте находился рак желудка – 24,2 на 100 тыс. женского населения (11,4%) (табл. 2).

Обсуждение и заключение

В мире ежегодно регистрируется более 14,1 млн новых случаев рака и до 8,2 млн смертей от опухолевой патологии, что ставит злокачественные новообразования на второе место по медико-социальной значимости [3]. Более высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями регистрируется в развитых странах и среди мужского населения: в Северной Америке и Западной Европе ежегодная онкозаболеваемость среди мужчин составляет соответственно 344,2 и 343,7 на 100 тыс. населения, а среди женщин – 295,4 и 263,7. Имеются различия и в частоте заболеваемости по отдельным локализациям:

Таблица 1. Уровень и структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в зависимости от опухолевой локализации и пола пациента в Московской области за 2014 г.

Локализация злокачественных новообразований	Уровень заболеваемости, на 100 тыс.		Структура заболеваемости, %	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Рак кожи (включая меланому)	36,3	58,9	11,0	15,3
Рак молочной железы	0,4	86,0	0,1	22,3
Рак трахеи, бронхов, легкого	47,0	12,1	14,3	3,1
Рак желудка	30,2	23,3	9,2	6,0
Рак ободочной кишки	24,1	28,9	7,3	7,5
Рак предстательной железы	54,2	–	16,5	–
Рак тела матки	–	34,8	–	9,1
Рак прямой кишки	17,0	17,5	5,2	4,6
Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани	17,2	16,9	5,2	4,4
Рак почки	15,0	11,4	4,5	3,0
Рак шейки матки	–	20,8	–	5,4
Рак поджелудочной железы	10,6	9,7	3,2	2,5
Рак мочевого пузыря	15,8	4,2	4,8	1,1
Рак яичника	–	18,2	–	4,7
Рак щитовидной железы	1,9	10,0	0,6	2,6
Рак головного мозга и других отделов центральной нервной системы	5,1	4,5	1,5	1,2
Рак гортани	9	0,5	2,7	0,1

**Таблица 2.** Уровень и структура смертности в зависимости от локализации злокачественного новообразования и пола пациента в Московской области за 2014 г.

Локализация злокачественного новообразования	Уровень смертности, на 100 тыс.		Структура смертности, %	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Рак кожи (включая меланому)	3,1	3,9	1,3	1,8
Рак молочной железы	0,4	35,3	0,2	16,6
Рак трахеи, бронхов, легкого	53,6	14,0	22,2	6,6
Рак желудка	32,1	24,2	13,3	11,4
Рак ободочной кишки	18,5	23,7	7,7	11,1
Рак предстательной железы	19,5	–	8,1	–
Рак тела матки	–	11,3	–	5,3
Рак прямой кишки	12,9	12,8	5,4	6,0
Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани	10,7	9,1	4,4	4,3
Рак почки	8,7	5,4	3,6	2,5
Рак шейки матки	–	7,5	–	3,5
Рак поджелудочной железы	16,1	14,9	6,7	7,0
Рак мочевого пузыря	8,4	2,1	3,5	1,0
Рак яичника	–	11,2	–	5,3
Рак щитовидной железы	0,5	1,1	0,2	0,5
Рак головного мозга и других отделов центральной нервной системы	6,2	6,2	2,6	2,9
Рак гортани	6	0,4	2,5	0,2

среди мужского населения наиболее часто диагностируется рак предстательной железы (111,6 на 100 тыс. мужчин), среди женского – рак молочной железы (96,6 на 100 тыс. женщин). В число наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин и женщин в развитых странах также входят рак легкого и рак прямой кишки [2].

Проведенный нами анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями жителей Московской области за 2014 г. показал, что структура заболеваемости в Подмосковном регионе в целом соответствует мировым закономерностям: среди мужчин наиболее часто диагностировали рак предстательной железы, однако уровень заболеваемости был в половину ниже, чем в Европе и Северной Америке. Среди женщин Московской области наиболее часто выявляли рак молочной железы (86,0 на 100 тыс. женщин), что также соответствовало современным мировым показателям, в том числе по уровню

заболеваемости злокачественными новообразованиями отдельных локализаций. Наблюдались и незначительные, по нашему мнению, отличия от европейской и североамериканской статистики онкозаболеваемости. Так, в тройку ведущих заболеваний в Московской области входят рак кожи (и у мужчин, и у женщин) и рак женской половой сферы, а рак прямой кишки занимает лишь четвертое место среди представителей обоих полов.

При анализе уровня и структуры смертности жителей Московской области, разделенных по гендерному признаку, также отмечены тенденции, аналогичные таковым в развитых странах [2]. Среди мужского населения наиболее часто фиксировали смерть от рака легкого, среди женщин в число болезней, занимающих первые три ранговых места, вошел рак молочной железы. Однако имелись и региональные отличия: в Московской области показатели смертности лиц обоего пола от рака желудка, а также женщин от рака женской половой сферы входили в число



ведущей патологии, занимающей первые три ранговых места.

Обращает на себя внимание и более высокий уровень смертности жителей Московской области от всех злокачественных новообразований, чем в странах Европы и Северной Америки, а также по отдельным опухолевым локализациям [2]. Так, в Московской области уровень смертности от рака предстательной железы составил 19,5 на 100 тыс. мужского населения против 16,2 на 100 тыс. населения в Европе, а от рака молочной железы – 35,3 против 16,6. Одной из причин высокого уровня смертности от злокачественных новообразований в России может быть низкий уровень оснащения специализированных лечебных подразделений оборудованием для проведения лучевой терапии, на что указывают и некоторые зарубежные источники [2].

Ввиду высокой медико-социальной значимости онкологической патологии Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2012 № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» в числе других поставлена задача снизить уровень смертности от новообразований, включая злокачественные, к 2018 г. до 192,8 на 100 тыс. населения. В Московской области действует Государственная программа «Здравоохранение Подмосковья на 2014–2020 годы», определившая целевой показатель в виде снижения смертности от новообразований до 190,8 на 100 тыс. населения к 2020 г. Кроме того, определена динамика снижения смертности на каждый год.

Результаты настоящего исследования могут быть положены в основу планирования мероприятий, направленных на выполнение положений федеральной и региональной программ по совершенствованию онкологической службы. Полученные данные мотивируют предпринять дополнительные усилия по повышению эффективности работы онкологической службы Московской области за счет обеспечения доступности специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями (в том числе в виде совершенствования путей маршрутизации пациентов, нуждающихся в такой помощи), внедрения современных методов диагностики (рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) для выявления онкопатологии на самых ранних стадиях, а также обеспечения медицинских учреждений Московской области, специализирующихся на оказании онкологической помощи жителям Подмосковья, всем необходимым для терапии онкологических заболеваний на современном уровне (линейный медицинский ускоритель, современные высокоэффективные медикаментозные препараты). Не следует также забывать, что уровень смертности онкологических пациентов возможно снизить благодаря профилактике заболеваемости злокачественными новообразованиями вследствие проведения работы с населением по формированию здорового образа жизни. ☺

Литература

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014. 235 с.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Badour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwa-
- la N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick R, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozge-
- diz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.



References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu* [The state of cancer care to the population of Russia in 2013]. Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology; 2014. 235 p. (in Russian).
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Badour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabotian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, Al-Mazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.

The analysis of cancer incidence and mortality among the population of the Moscow Region in 2014

Gurov A.N. • Balkanov A.S. • Katuntseva N.A. • Ogneva E.Yu.

Rationale: Analysis of the cancer incidence and mortality in the population is of major importance for planning of measures aimed at improvement of organization of medical care to cancer patients, ensuring high quality and availability of this type of medical care.

Aim: To evaluate cancer-related incidence and mortality rates and structure among the population of the Moscow Region depending on patient gender and tumor localization.

Materials and methods: The estimation and analysis of incidence and mortality rates was performed based on the Reporting Form of the Federal Statistic Surveillance #7 "Information on disorders related to malignant tumors" in the Moscow Region in 2014. For mortality analysis, including that among pediatric patients, we used data from the State Statistics Service of the Moscow Region.

Results: In 2014, there were 25 600 new cases of malignancies diagnosed in the Moscow Region, that corresponded to the incidence rate of 363.2 per 100,000 of the population. The leading types of newly diagnosed tumors in men were prostate cancer, as well as tracheal, bronchial and lung

cancers (54.2 and 47.0 per 100,000 of male population, respectively). In women, the highest incidence rates were found for breast and skin cancers (86.0 and 58.9 per 100,000 of female population, respectively). According to the data from Rosstat, in 2014, the overall cancer mortality rate in the Moscow Region was 228.1 per 100,000 of the population. Among the causes of cancer mortality in men, the leading one was tracheal, bronchial and lung cancer (22.2%), followed by stomach cancer (13.3%) and prostate cancer (8.1%). In women, the leading cause of cancer mortality was breast cancer (16.6%), followed by ovarian, uterine and cervical cancers (14.1%) and stomach cancer (11.4%).

Conclusion: Based on the results of medical and statistical analysis of cancer incidence and mortality rates, the main direction of improvement of medical care to cancer patients and the ways for further development of specialized medical care in the Moscow Region were chosen.

Key words: cancer, statistics, incidence, mortality, prostate cancer, breast cancer, lung cancer.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11

Gurov Andrey Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Science and Organization¹
 ✉ 61/2-3 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 45 87.
 E-mail: kafedraoz@mail.ru

Balkanov Andrey Sergeevich – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹

Katuntseva Nina Aleksandrovna – PhD, Associate Professor, Head of Department of Public Health Problems and Regional Healthcare Programs¹

Ogneva Ekaterina Yur'evna – Deputy Director¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Разработка метода выявления соматических мутаций гена PIK3CA с помощью мультиплексной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени и его валидация в опухолях больных раком молочной железы

Филипенко М.Л. • Шамовская Д.В. • Оськина Н.А. • Оскорбин И.П. • Храпов Е.А. • Овчинникова Л.К. • Герштейн Е.С. • Кушлинский Н.Е.

Филипенко Максим Леонидович – канд. биол. наук, заведующий лабораторией фармакогеномики¹, науч. сотр.²

✉ 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация.
Тел.: +7 (913) 921 73 92.

E-mail: mlfilipenko@gmail.com

Шамовская Дарья Вадимовна – сотр.¹

Оськина Наталья Александровна – сотр.¹

Оскорбин Игорь Петрович – сотр.¹, аспирант²

Храпов Евгений Александрович – сотр.^{1,2}

Овчинникова Лариса Константиновна – канд. мед. наук, хирург-онколог, отделение опухолей молочных желез³

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии³

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии³

Цель – разработать высокочувствительную систему для выявления соматических мутаций в кодонах 542 и 545 экзона 9 и в кодоне 1047 экзона 20 гена PIK3CA, составляющих более 80% всех соматических мутаций этого гена, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени для работы с гистологическим материалом без проведения макро- и микродиссекции и произвести анализ ассоциаций этих мутаций с клиническими и морфологическими характеристиками опухолей молочной железы.

Материал и методы. Применен метод аллель-специфичной ПЦР с детекцией сигнала с помощью TaqMan зондов. Для определения его аналитической чувствительности стандартными генно-инженерными методами с использованием мутагена были сконструированы плазмиды, несущие исследуемые мутации, приготовлены образцы ДНК, несущие разный процент мутации относительно дикого типа (5,0; 2,0; 1,0; 0,5; 0,25%).

Результаты. Проведена разработка и оптимизация мультиплексной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени для выявления наиболее распространенных соматических мутаций в гене PIK3CA: p.E542K c.1624G>A, p.E545K c.1633G>A, p.H1047R c.3140A>G,

p.H1047L c.3140A>T. Аналитическая чувствительность выявления мутаций составила 0,5% для p.E542K и 0,25% для p.E545K, p.H1047R и H1047L. Разработанный метод был использован для выявления указанных соматических мутаций в ДНК, выделенной из парафиновых блоков опухолей больных раком молочной железы. Показано, что частота встречаемости соматических мутаций гена PIK3CA увеличивается по мере прогрессии опухоли – 9,6% в опухолях I–II стадии против 21% в опухолях III–IV стадии (83 и 324 образца соответственно, p=0,022) в основном за счет увеличения встречаемости мутации p.H1047R c.3140A>G, локализованной в каталитическом домене фермента.

Заключение. Разработанный метод детекции соматических мутаций в гене PIK3CA является достаточно чувствительным, специфичным и производительным, что позволяет рекомендовать данную методику для потокового скрининга в клинико-диагностической лаборатории с целью прогнозирования течения заболевания, мониторинга ответа опухоли на терапию и ее коррекции.

Ключевые слова: аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени (AC-ПЦР-PB), ген PIK3CA, мутации, рак молочной железы.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-12-18

¹ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



Соматические мутации в гене PIK3CA, кодирующем каталитическую субъединицу p110 α фосфатидил-инозитол 3'-киназы (PI3K), играют значительную роль в патогенезе и прогрессии опухолей и часто встречаются при раке молочной железы (8,3–40%), колоректальном раке (18,8–32%), раке эндометрия, мочевого пузыря, желудка, а также в большинстве других опухолей человека [1, 2, 3]. Несинонимичные однонуклеотидные замены составляют 98% соматических мутаций, найденных в этом гене. Из них наиболее часто – более 90% всех мутаций – встречаются p.E542K с.1624G>A, p.E545K с.1633G>A, p.H1047R с.3140A>G и p.H1047L с.3140A>T. Показано, что эти мутации повышают киназную активность PIK3, ведут к активации нижележащей киназы Akt и, таким образом, являются онкогенными [4, 5].

Аллель-специфичная полимеразная цепная реакция (АС-ПЦР) – один из наиболее широко используемых методов выявления соматических мутаций [6]. Поиск соматических мутаций с помощью АС-ПЦР в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ) занимает меньше времени, менее затратен и более чувствителен по сравнению с прямым секвенированием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) по Сенгеру. Классический вариант АС-ПЦР предполагает использование двух аллель-специфичных праймеров, в которых 3'-концевой нуклеотид комплементарен полиморфному нуклеотиду, и третьего общего праймера. Метод основан на разной эффективности элонгации спаренного и неспаренного 3'-нуклеотида ДНК-полимеразой. В идеале (при полном ингибировании элонгации) это должно вести к отсутствию продукта амплификации в реакции с праймером к мутации на матрице ДНК дикого типа. Однако в реальности полного ингибирования не происходит, более того, для некоторых типов неспаренных оснований (например, G:T) разница в эффективности элонгации несущественна.

Значительному улучшению дискриминации продуктов с «мутантной» и «нормальной» ДНК и точности определения генотипов АС-ПЦР обязан двум его модификациям. Первая представляет собой введение дополнительных неспаренных нуклеотидных оснований на 3'-конце праймера (в -2, -3 или -4 позиции) для дальнейшей дестабилизации дуплекса с целью уменьшения эффективности элонгации ДНК-полимеразой (рис. 1). Вторым очень важным улучшением стал переход к полуколичественному ПЦР-анализу в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ), что позволило

отслеживать даже сравнительно небольшие изменения в эффективности амплификации мутантного аллеля, а также дало возможность мультиплексирования (анализа нескольких мутаций в одной реакционной смеси) при использовании для детекции TaqMan зондов, несущих разные флюоресцентные краски.

АС-ПЦР-РВ – система для выявления соматических мутаций в гене PIK3CA – описана R.E. Board и соавт. в 2008 г. [7]. Однако для мониторинга продуктов ПЦР в данном методе использованы более дорогостоящие по отношению к широко распространенным TaqMan зонды типа “scorpions”. Кроме того, для отдельных мутаций нам не удалось достигнуть приемлемой (< 1%) чувствительности при ее использовании.

Цель данной работы – разработка мультиплексной АС-ПЦР-РВ системы на основе применения модифицированных последовательностей олигонуклеотидных праймеров для более чувствительного выявления мутаций в гене PIK3CA, характеристика ее чувствительности и сравнение с классическим секвенированием методом Сенгера, а также анализ ассоциаций выявляемых мутаций с клиническими и морфологическими характеристиками опухолей молочной железы разных стадий.

Материал и методы

Получение стандартных плазмидных образцов, несущих частые мутации
Фрагменты ДНК, включающие область 542, 545 и 1047 кодонов, для конструирования стандартных образцов амплифицировали с помощью праймеров, приведенных в табл. 1, в следующих условиях: реакционная смесь ПЦР объемом 50 мкл содержала буфер для Taq-полимеразы (65 mM Tris-HCl; pH 8,9; 16 mM (NH₄)₂SO₄; 0,05% Tween 20; 3,5 mM MgCl₂), 0,2 mM дНТФ, 50 нг геномной ДНК, выделенной из парафиновых блоков опухолей молочной железы и валидированной секвенированием по Сенгеру, 1 е.а. Taq-полимеразы («Биосан», Россия). Амплификацию проводили в амплификаторе Терцик (ДНК-технология) согласно следующей программе: 3 мин при 95 °C начальной денатурации, далее 50 циклов: 10 с при 95 °C для денатурации, 10 с при 60 °C для гибридизации праймеров, 20 с при 72 °C для элонгации.

Продукты амплификации с праймерами 542-UC/545-RC (длиной 199 п.н.) и PIK47-clU/PIK47-clR (длиной 213 п.н.) гидролизовали эндонуклеазами рестрикции Hind III и EcoRI («Сибэнзим», Россия) и лигировали с вектором pBluescript II SK (+), гидролизованным теми же

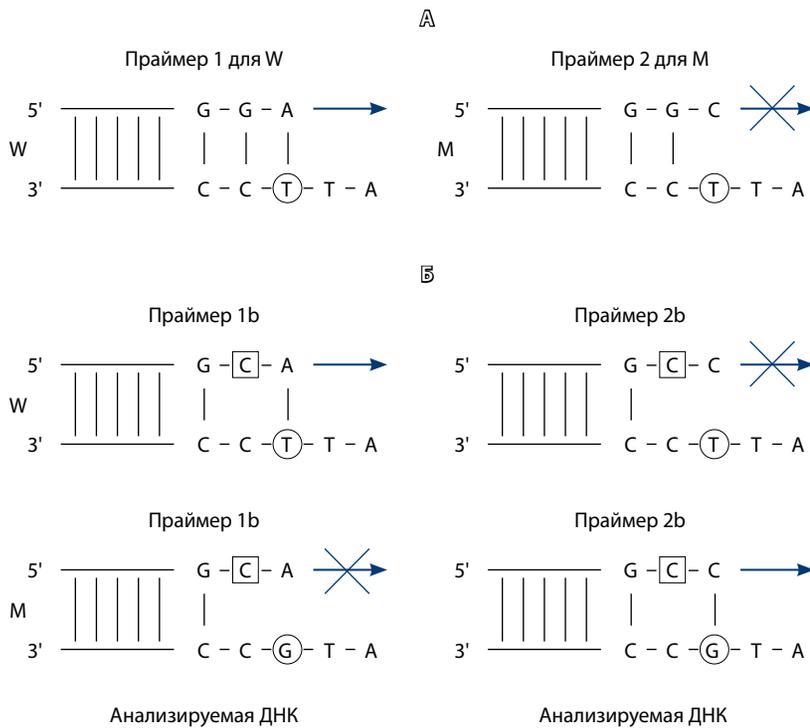


Рис. 1. Стандартный (А) и «улучшенный» (Б) дизайн олигонуклеотидных праймеров для АС-ПЦР

Таблица 1. Список олигонуклеотидных праймеров и флюоресцентно меченных зондов, использованных в работе

№	Название	Нуклеотидная последовательность
1	542-UC	5'-GCGAAGCTTGCTAGAGACAATGAATTAAGGGA-3'
2	545-RC	5'-GCAGAATTCAGCCAAATTCAGTTATTTTTTC-3'
3	PIK47-clU	5'-CTACAAGCTTTTGTATGACATTGCATAC-3'
4	PIK47-clR	5'-GTGTGGAATTCAGAGTGAGCTTTC-3'
5	IL17RA-U	5'-CTTGATGCTCTCGCTCTTCG-3'
6	IL17RA-R	5'-TGTAGCCCTGGTCAGACTG-3'
7	IL17RA-PCy5	5'-Cy5-CTGCCGCTGCTCTCTCTCG-BHQ2-3'
8	1047mutN2R	5'-TGTTGTCCAGCCACCATGTC-3'
9	545mutN2	5'-CCATAGAAAATCTTTCTCTGct-3'
10	542mutN2	5'-CTTCTCTGCTCAGTGATTct-3'
11	UU-542	5'-GGAAAATGACAAAGAACAGCTCA-3'
12	PIC-1047L	5'-TTGTTGTCCAGCCACCATGGA-3'
13	Prob-PIC1	5'-FAM-CAATTTCTACACGAGATCCTCTCTC-BHQ1-3'
14	Prob-PIC3	5'-HEX-TCATGAAACAAATGAATGATGCA-BHQ1

эндонуклеазами, в течение 8 часов со 100 ед. акт. Т4 ДНК-лигазы («Биосан», Россия). Лигазной смесью трансформировали компетентные клетки *Escherichia coli* штамма XL1-Blue (Stratagene). У плазмидных клонов, отобранных по результатам рестриционного анализа, для подтверждения структуры определяли нуклеотидную последовательность вставки секвенированием по методу Сенгера. Секвенирование выполнено на автоматическом секвенаторе ABI 3130XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием набора Big dye 3.1 (Центр коллективного пользования «Геномика», ИХБФМ СО РАН). Рекombинантные плазмидные ДНК (p542-5W, p542M, p545m, p1047W, p1047m) выделяли из 50 мл ночной культуры в среде LB с помощью QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN) согласно инструкции фирмы-производителя.

Получение контрольных ДНК, содержащих разный процент мутантного аллеля

Концентрацию полученных стандартных плазмидных ДНК определяли спектрофотометрически и флюорометрически (набор Qubit™ BR, Invitrogen), а именно: 2 мкг ДНК подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции EcoRI для линейаризации. Полученные линейные стандарты разводили до концентрации 10⁹ и далее до 10⁶ копий плазмидной ДНК на мл в стерильном буфере, содержащем 10 мМ Tris HCl pH 7,6 и ДНК фага лямбда 5 нг/мкл.

Анализ соматических мутаций гена PIK3CA методом мультиплексной АС-ПЦР-РВ

Для детекции соматических мутаций гена PIK3CA проводили мультиплексную АС-ПЦР-РВ. Смесь для ПЦР (объемом 20 мкл) содержала олигонуклеотидные праймеры (см. табл. 1) – 0,3 мкМ; флюоресцентно меченные зонды – 0,1 мкМ, 1x буфер для Таq-полимеразы (см. выше), 0,2 мМ dNTP, 1 е.а. Таq-полимеразы («Биосинтек», Россия) и 5–50 нг ДНК. Реакцию амплификации проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) согласно следующей программе: 15 мин при 95 °С начальной денатурации для активации фермента, далее 6 циклов: 8 с при 95 °С для денатурации, 30 с при 60 °С для гибридизации праймеров, 10 с при 72 °С для элонгации; далее 39 циклов: 8 с при 95 °С, 30 с при 60 °С, съём флюоресцентного сигнала на каналах FAM/HEX/Cy5, 10 с при 72 °С. Для каждого образца анализ проводили в двух повторах. Для анализа вычисляли deltaCt по формуле: dCt = Ct-mutation - Ct-w, где Ct-mutation – Ct, полученное при амплификации тестируемой ДНК с аллель-специфичным праймером для мутации и общим праймером,

**Таблица 2.** Оптимизированные концентрации и сочетания олигонуклеотидных праймеров и флюоресцентно меченных зондов

Олигонуклеотидные праймеры	Флюоресцентно меченные зонды
AS-mix 1047R+545K	
PIC3-5U / 1047mutN2R (300 нМ)	Prob-PIC3 (100 нМ)
UU-542 / 545mutN2 (300 нМ)	Prob-PIC1 (100 нМ)
L17RA-U/IL17RA-R (300 нМ)	IL17RA-PCy5 (100 нМ)
AS-mix 1047L+542K	
UU-542 / 542mutN2 (300 нМ)	Prob-PIC3 (100 нМ)
PIC3-5U / PIC-1047L (300 нМ)	Prob-PIC1 (100 нМ)
L17RA-U/IL17RA-R (300 нМ)	IL17RA-PCy5 (100 нМ)

а Ct-w – Ct, полученное при амплификации контрольного локуса ДНК (IL17-RA).

Клинический материал

В исследовании использованы образцы ДНК, экстрагированные из парафиновых блоков опухолей 411 нелеченых больных раком молочной железы в различных стадиях заболевания, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2009–2012 гг.

Выделение ДНК проводили с помощью QIAamp DNA FFPE Tissue Kit согласно инструкции компании-производителя.

Исследование одобрено этическим комитетом ИХБФМ СО РАН от 25.02.2015 (протокол № 2).

Результаты и обсуждение

Выбор олигонуклеотидных праймеров и зондов, оптимизация условий мультиплексной ПЦР

Исследование начали с валидации системы олигонуклеотидных праймеров (описаны в работе R.E. Board и соавт. [7]), отличающейся тем, что для детекции сигнала был введен TaqMan зонд, комплементарный внутренней области фрагмента. Была получена малая разница Ct ($dCt = 7$), соответствующих амплификационным сигналам с контрольной пары праймеров (амплификация ДНК дикого типа) и с праймера, соответствующего мутации PIK3CA H1047R на ДНК дикого типа, выделенной из крови и из гистологического препарата нормальной печени человека. При этом авторы описывали детекцию 1% мутации с Ct = 7,6. Таким образом, мы сделали вывод, что использование системы праймеров, описанной

в этой работе, не позволит нам достичь приемлемой (менее 1%) чувствительности выявления соматических мутаций.

Для дизайна аллель-специфичных праймеров мы выбрали подход, описанный В. Li и соавт. в 2004 г. [8]. Чтобы увеличить дискриминацию мутантного аллеля, они предложили вводить второе неспаренное нуклеотидное основание в -2 позиции аллель-специфичного праймера. Был составлен простой набор правил выбора типа этого основания для достижения максимального эффекта. В соответствии с этими рекомендациями мы синтезировали аллель-специфичные праймеры как для прямой цепи ДНК, так и для обратной. В оптимизации добились максимальной разницы Ct между реакцией с мутантным праймером на нормальной ДНК и реакцией с нормировочным геномным локусом (в нашем случае это был экзон гена IL17RA).

В результате мы вычленили 4 пары олигонуклеотидных праймеров (см. табл. 1), обладающие максимальной дискриминирующей способностью по отношению к выбранным для анализа соматическим мутациям гена PIK3CA. Оптимизация условий АС-ПЦР-РВ также включала подбор оптимальных концентраций олигонуклеотидных праймеров и зондов, параметров программы амплификации и концентрацию ионов магния. Для повышения чувствительности и специфичности ПЦР был применен «горячий старт», который обеспечивается использованием химически модифицированной Taq-полимеразы. Оптимальные параметры разработанной системы приведены в табл. 2.

При оптимизации ПЦР нами было показано, что на геномной ДНК дикого типа, выделенной

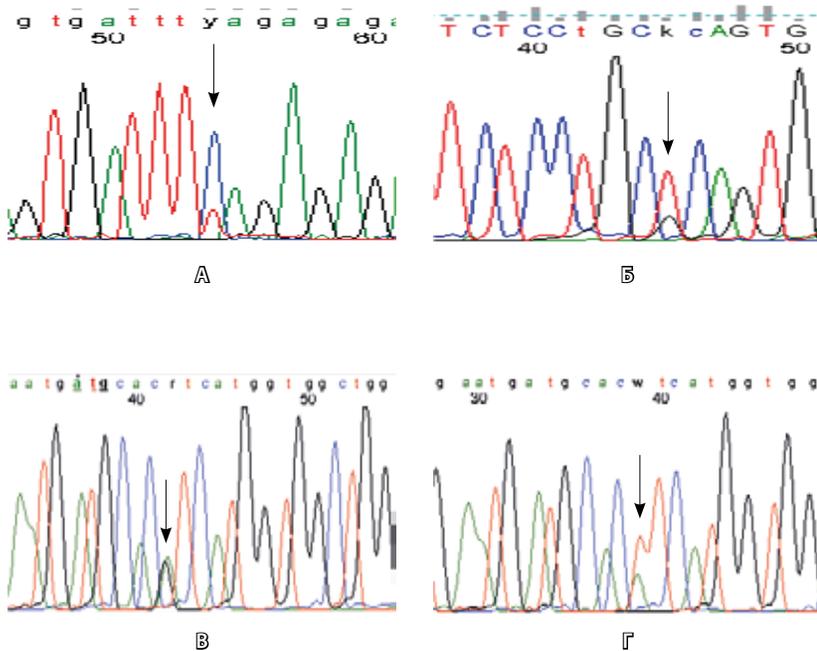


Рис. 2. Выявление соматических мутаций в гене PIK3CA: **А** – p.E542K c.1624G>A, **Б** – p.E545K c.1633G>A, **В** – p.H1047R c.3140A>G, **Г** – p.H1047L c.3140A>T методом секвенирования по Сенгеру

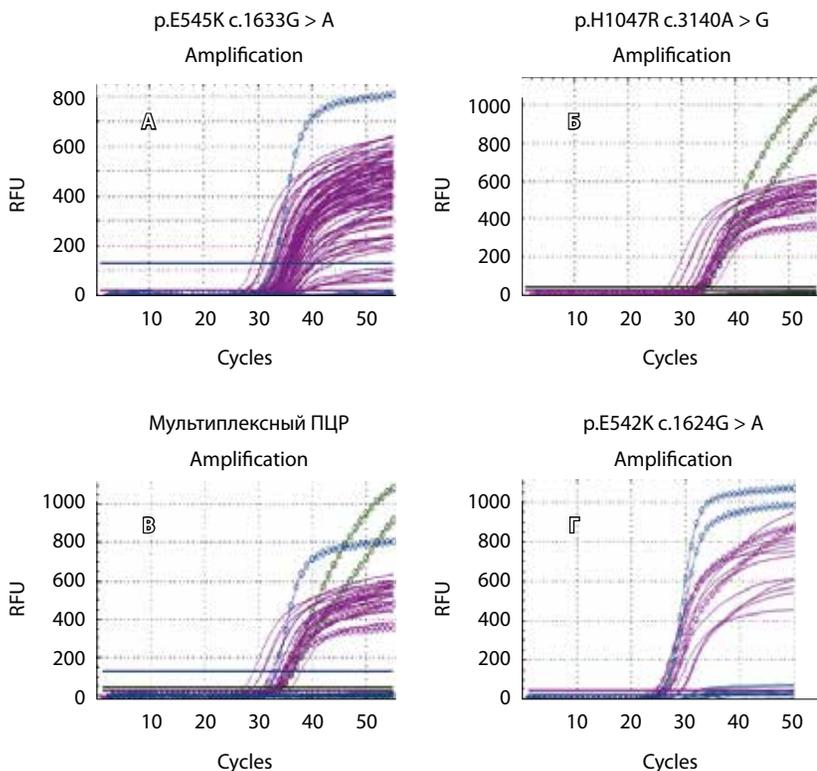


Рис. 3. Мультиплексное выявление соматических мутаций в гене PIK3CA разработанным методом АС-ПЦР-РВ: **А** – ПЦР-дуплекс p.E545K (FAM) + IL-17RA (Cy5); **Б** – ПЦР-дуплекс p.H1047R (HEX) + IL-17RA (Cy5); **В** – ПЦР-триплекс p.E545K (FAM) + p.H1047R (HEX) + IL-17RA (Cy5); **Г** – p.E542K (FAM) + p.H1047L (HEX) + IL-17RA (Cy5)

из крови человека, мы часто практически не наблюдали роста сигнала с праймера, специфичного для мутации. А на образцах, выделенных из гистологических блоков нормальной ткани человека, dCt для мутаций p.E545K, p.H1047R и H1047L составило $8,6 \pm 0,7$; $9,1 \pm 1,1$ и $8,9 \pm 0,6$ цикла соответственно, в то время как для мутации p.E542K – $7,1 \pm 0,4$ цикла.

Для определения чувствительности детекции исследуемых мутаций было проведено клонирование фрагментов гена PIK3CA без мутаций и с мутациями. Нуклеотидная последовательность полученных рекомбинантных плазмид была подтверждена секвенированием по Сенгеру. Концентрация плазмид была определена флуорометрическим методом. Все плазмидные ДНК разводили до концентрации 10^6 копий/мл; стандарты, содержащие необходимый процент мутантного аллеля, получали смешиванием соответствующих плазмид с мутацией и плазмид с ДНК дикого типа в необходимой пропорции. Пределом чувствительности считали стабильное dCt, полученное при амплификации плазмидного стандарта, на 1 Ct меньше, чем dCt, полученное при анализе ДНК из крови или гистологических блоков нормальных тканей человека. Аналитическая чувствительность выявления мутаций составила 0,5% для p.E542K и 0,25% для p.E545K, p.H1047R и H1047L. Разработанный нами подход был использован для выявления указанных соматических мутаций на ДНК, выделенной из гистологических блоков опухолей больных раком молочной железы.

Выявление соматических мутаций гена PIK3CA в образцах ДНК рака молочной железы, выделенной из парафиновых блоков. На первом этапе анализа для валидации разработанного метода мы параллельно проанализировали 334 образца ДНК, выделенной из парафиновых блоков опухолей, удаленных хирургическим методом у больных раком молочной железы III–IV стадий, с применением разработанного нами метода АС-ПЦР и прямого секвенирования по Сенгеру (рис. 2 и 3).

Секвенирование позволило успешно проанализировать 310 образцов и выявить 59 мутаций (31 – p.E542K + p.E545K; 28 – p.H1047R + p.H1047L), то есть частота выявления соматических мутаций гена PIK3CA в обследованной группе составила 19%. В то же время применение АС-ПЦР выявило мутации в 75 из 327 валидных образцов (45 – p.E542K + p.E545K; 30 – p.H1047R + p.H1047L), что составило 24%. Позитивные по АС-ПЦР и негативные по секвенированию образцы во всех



Таблица 3. Распределение типов соматических мутаций в исследуемых опухолях молочной железы в зависимости от стадии заболевания

Рак молочной железы	Мутация E542K	Всего образцов	Мутация E545K	Всего образцов	Мутация H1047R	Всего образцов
I–II стадия	3	83	3	83	2	83
III–IV стадия	27	319	8	324	31	324

случаях имели высокие dCt, что может быть интерпретировано как низкий процент мутантного аллеля.

Для оценки роли соматических мутаций гена PIK3CA в прогрессии опухолей молочной железы были также проанализированы образцы ДНК, выделенной из парафиновых блоков опухолей больших раком молочной железы I–II стадий (табл. 3). Установлено, что частота встречаемости соматических мутаций гена PIK3CA увеличивается по мере опухолевой прогрессии и составляет 9,6% в опухолях I–II стадий против 21% в опухолях III–IV стадий (83 и 324 образца соответственно, $p=0,022$). Увеличение происходит в основном за счет мутации p.H1047R с.3140A>G, локализованной в каталитическом домене фермента.

Заключение

Разработан простой и производительный метод выявления соматических мутаций гена PIK3CA в ДНК, полученной из парафиновых блоков, с помощью мультиплексной АС-ПЦР-РВ, в которой для нормировки количества геномной ДНК дикого типа было использовано измерение количества инвариантного локуса в гене IL17RA. Кроме того, амплификация этого фрагмента ДНК дала возможность контроля этапов экстракции ДНК и проведения ПЦР.

Предложенная система показала высокую эффективность проведения анализа ДНК из парафиновых блоков: для образцов ДНК рака молочной железы она составила 98%. Это в значительной степени обусловлено минимизацией размеров ампликонов (менее 100 п.н.) и высокой эффективностью ПЦР. Ее использование снижает стоимость анализа за счет мультиплексирования, а стандартизация методики уменьшает время получения результата, что позволяет рекомендовать данную методику для потокового скрининга в клиничко-диагностической лаборатории.

При сравнении разработанной тест-системы с классическим референсным методом – секвенированием по Сенгеру, проведенным на репрезентативной выборке из 334 образцов рака молочной железы, 16 образцов оказались положительными

по результатам АС-ПЦР, но негативными по секвенированию. Поскольку во всех 16 случаях АС-ПЦР показывала довольно высокие dCt (в районе 5–6), что может означать небольшой процент мутантного аллеля в образце, данное несоответствие, предположительно, обусловлено прежде всего невысокой чувствительностью (не менее 10–15% мутантной ДНК в образце) секвенирования для выявления соматических мутаций.

С помощью разработанной тест-системы нам удалось продемонстрировать статистически значимое накопление соматических мутаций в каталитическом домене PIK3CA по мере прогрессирования рака молочной железы: частота выявления мутаций была достоверно выше при распространенных (III–IV), чем при начальных (I–II) стадиях заболевания. Ранее другими авторами были показаны разные механизмы активации PIK3 в результате двух наиболее распространенных соматических мутаций p110 α субъединицы киназы – H1047R, локализуемой в киназном домене, и E545K, лежащей в домене, ответственном за взаимодействие с p85 субъединицей [9, 10]. Так, A. Chakrabarty и соавт. продемонстрировали на модели иммортализованных эпителиальных клеток молочной железы, что именно H1047R, а не E545K мутация, стимулирует HER2-опосредованную трансформацию [11]. Полученные нами данные об увеличении частоты встречаемости мутации H1047R при прогрессии опухоли хорошо согласуются с предложенными механизмами ее онкогенной реализации и требуют дальнейшего более пристального рассмотрения с учетом рецепторного статуса опухоли и других функциональных маркеров.

Полагаем, что разработанный нами метод детекции соматических мутаций в гене PIK3CA является достаточно чувствительным и специфичным и позволяет выявлять эти мутации не только в фиксированных тканях опухоли из парафиновых блоков, но и в плазме пациентов. Он может быть использован для прогноза течения заболевания, а также для коррекции лекарственной терапии и мониторинга ответа опухоли на терапию. ©

Благодарности

Работа поддержана грантом Федеральной целевой программы № 14.604.21.0101, шифр 2014-14-576-0109.



Литература / References

1. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304(5670):554.
2. Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(4):455–9.
3. COSMIC database <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
4. Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*. 2008;27(41):5486–96. doi: 10.1038/onc.2008.244.
5. Gustin JP, Karakas B, Weiss MB, Abukhdeir AM, Lauring J, Garay JP, Cosgrove D, Tamaki A, Konishi H, Konishi Y, Mohseni M, Wang G, Rosen DM, Denmeade SR, Higgins MJ, Vitolo MI, Bachman KE, Park BH. Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(8):2835–40. doi: 10.1073/pnas.0813351106.
6. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, Smith JC, Markham AF. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res*. 1989;17(7):2503–16.
7. Board RE, Thelwell NJ, Ravetto PF, Little S, Ranson M, Dive C, Hughes A, Whitcombe D. Multiplexed assays for detection of mutations in PIK3CA. *Clin Chem*. 2008;54(4):757–60. doi: 10.1373/clinchem.2007.098376.
8. Li B, Kadura I, Fu DJ, Watson DE. Genotyping with TaqMAMA. *Genomics*. 2004;83(2):311–20.
9. Pang H, Flinn R, Patsialou A, Wyckoff J, Roussos ET, Wu H, Pozzuto M, Goswami S, Condeelis JS, Bresnick AR, Segall JE, Backer JM. Differential enhancement of breast cancer cell motility and metastasis by helical and kinase domain mutations of class IA phosphoinositide 3-kinase. *Cancer Res*. 2009;69(23):8868–76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1968.
10. Miled N, Yan Y, Hon WC, Perisic O, Zvelebil M, Inbar Y, Schneidman-Duhovny D, Wolfson HJ, Backer JM, Williams RL. Mechanism of two classes of cancer mutations in the phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit. *Science*. 2007;317(5835):239–42.
11. Chakrabarty A, Rexer BN, Wang SE, Cook RS, Engelman JA, Arteaga CL. H1047R phosphatidylinositol 3-kinase mutant enhances HER2-mediated transformation by heregulin production and activation of HER3. *Oncogene*. 2010;29(37):5193–203. doi: 10.1038/onc.2010.257.

Development of a multiplex allele-specific real-time PCR method for detection of PIK3CA gene somatic mutations and its validation in the tumors of breast cancer patients

Filipenko M.L. • Shamovskaya D.V. • Oskina N.A. • Oscorbin I.P. • Khrapov E.A. • Ovchinnikova L.K. • Gershteyn E.S. • Kushlinskii N.E.

Aim: To develop a highly sensitive real-time polymerase chain reaction (PCR) system for detection of somatic mutations in 542 and 545 codons of exon 9 and 1047 codon of exon 20 of PIK3CA gene comprising more than 80% of all somatic mutations in this gene for application on histological material without macro- and microdissection, and to analyze associations between these mutations and clinical and pathological characteristics of breast tumors.

Materials and methods: The Allele-specific real-time PCR method with signal detection by TaqMan probes was used. For determination of its analytical sensitivity, plasmids carrying the mutations studied were constructed by standard genetic engineering methods using mutagenesis. DNA samples carrying various mutated/wild type DNA ratios (5.0; 2.0; 1.0; 0.5, 0.25%) were prepared.

Results: Multiplex allele-specific real-time PCR method for detection of most common mutations in PIK3CA gene: p.E542K c.1624G>A, p.E545K c.1633G>A, p.H1047R c.3140A>G, p.H1047L c.3140A>T – was developed and optimized.

Analytical sensitivity of mutation detection comprised 0.5% for p.E542K and 0.25% for p.E545K, p.H1047R and H1047L. This method was applied to detection of the above-mentioned mutations in DNA extracted from paraffin-embedded blocks of the tumors of breast cancer patients. It was shown that frequency of PIK3CA somatic mutations detection increased with tumor progression, being 9.6% in stage 1–2 versus 21% in stage 3–4 tumors (83 and 324 samples respectively; $p=0.022$), mainly due to higher prevalence of p.H1047R c.3140A>G mutation localized in the catalytic domain of the enzyme.

Conclusion: The method developed for detection of somatic mutations in PIK3CA gene is sufficiently sensitive, specific and efficient, that allows to propose it for a routine screening in clinical diagnostic laboratories for evaluation of disease prognosis and monitoring of response to therapy and its modification.

Key words: allele-specific real-time PCR (AS-RT-PCR), PIK3CA gene, mutations, breast cancer.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-12-18

Filipenko Maksim Leonidovich – PhD (Biol.), Head of Laboratory of Pharmacogenomics¹, Research Fellow²

✉ 8 Akademika Lavrent'eva prosp., Novosibirsk, 630090, Russian Federation.

Tel.: +7 (913) 921 73 92.

E-mail: mfilipenko@gmail.com

Shamovskaya Dar'ya Vadimovna – Research Fellow¹

Oskina Natal'ya Aleksandrovna – Research Fellow¹

Oscorbin Igor Petrovich – Research Fellow¹, PhD student²

Khrapov Evgeniy Aleksandrovich – Research Fellow^{1,2}

Ovchinnikova Larisa Konstantinovna – PhD, Surgeon-Oncologist, Department of Mammary Gland Tumors³

Gershteyn Elena Sergeevna – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Clinical Biochemistry Laboratory³

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory³

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrent'eva prosp., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Novosibirsk State University; 2 Pirogova ul., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

³ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



Клиническое значение исследования инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и ИФР-связывающих белков у больных новообразованиями яичников

Герштейн Е.С. • Кушлинский Д.Н. • Короткова Е.А. • Исаева Э.Р. • Ермилова В.Д. • Лактионов К.П. • Адамян Л.В. • Кушлинский Н.Е.

Актуальность. Сигнальная система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) играет важную роль в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, поэтому ее компоненты рассматриваются в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров заболевания и мишеней для молекулярно-направленной терапии.

Цель – сравнительная оценка содержания ИФР-I и II и ИФР-связывающих белков (ИФРСБ) 1, 2 и 3 в сыворотке крови и опухолях больных различными новообразованиями яичников, анализ их взаимосвязи с клинико-морфологическими особенностями рака яичников и оценка клинических перспектив определения данных маркеров для диагностики и прогноза заболевания.

Материал и методы. Содержание ИФР-I, II и ИФРСБ-1, 2, 3 определено в сыворотке крови и экстрактах опухолей 74 больных раком, 14 пограничными и 16 доброкачественными опухолями яичников с помощью наборов для прямого иммуноферментного анализа Mediagnost (Германия). В контрольную группу вошли 77 практически здоровых женщин.

Результаты. Выявлено 3 потенциальных серологических маркера рака яичников – ИФРСБ-2, ИФРСБ-1 и ИФР-I. Наилучшее соотношение диагностической чувствительности и специфичности продемонстрировано для ИФРСБ-2: при пороговом уровне 370 нг/мл эти показатели равны 87 и 79% соответственно. Выявленные диагностические маркеры влияют также на прогноз общей выживаемости

больных раком яичников, причем низкий уровень ИФР-I имеет независимое неблагоприятное прогностическое значение по данным многофакторного анализа. На прогноз заболевания влияет также содержание ИФР-II и ИФРСБ-1 в ткани опухоли.

Заключение. Выявлены нарушения баланса ИФР/ИФРСБ у больных раком яичников и показано, что отдельные компоненты этой системы могут рассматриваться в качестве диагностических и прогностических маркеров данного заболевания.

Ключевые слова: ИФР-I, ИФР-II, ИФРСБ-1, ИФРСБ-2, ИФРСБ-3, опухоли яичников.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-19-27

Рак яичников – одно из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих онкологических заболеваний, лидирующее по числу смертельных случаев среди новообразований женских половых органов. К сожалению, у большей части пациенток рак яичников диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль уже распространена по брюшине. Несмотря на то что в отличие от большинства

опухолей для рака яичников имеются проверенные временем достаточно специфичные и чувствительные серологические маркеры – в первую очередь СА-125, а также внедренный в практику в последние 10 лет HE4, – первичный скрининг и особенно раннее выявление рака яичников по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей новых исследований и разработок [1]. Кроме того, высокий метастатический



и инвазивный потенциал рака яичников обуславливает необходимость углубленного изучения механизмов распространения этой опухоли, знание которых могло бы стать основой для создания новых препаратов, целенаправленно воздействующих на процессы метастазирования и инвазии.

Хорошо известно, что одну из ключевых ролей в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей играет сигнальная система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) [2, 3], включающая ИФР-I и II – митогенные пептиды, высокомолекулярные друг другу и инсулину. ИФР синтезируются в печени и некоторых других тканях под влиянием соматотропного гормона гипофиза и, распространяясь по организму с кровью, воздействуют на периферические ткани, проявляя так называемый центральный, или эндокринный, механизм действия. Но они могут синтезироваться также клетками различных опухолей и выступать в качестве ауто/паракринных медиаторов, опосредующих рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток.

Система реализации эффектов ИФР помимо самих ИФР-лигандов и инсулина включает 4 типа трансмембранных рецепторов и как минимум 6 ИФР-связывающих белков (ИФРСБ) крови, секретируемых различными тканями организма и связывающих ИФР с таким же или даже большим средством, чем клеточные рецепторы. ИФРСБ модулируют биологическую доступность и активность ИФР несколькими способами: осуществляют перенос ИФР из периферической крови к тканям-мишеням, поддерживают резервный уровень ИФР в крови, усиливают или ингибируют эффекты ИФР, а также опосредуют некоторые ИФР-независимые биологические эффекты [4, 5]. Они обеспечивают сохранение резервного уровня ИФР во внеклеточном матриксе некоторых тканей. ИФР, ИФР-рецепторы и ИФРСБ образуют сложно регулируемую сеть взаимодействий как между собой, так и с другими биологическими регуляторами роста и выживаемости клеток.

Результаты экспериментальных и предварительных клинических исследований свидетельствуют о том, что в клетках эпителиального рака яичников присутствуют все компоненты, необходимые для реализации аутокринного механизма действия ИФР-I и ИФР-II [6, 7]. Показано, что белки семейства ИФР стимулируют не только

Герштейн Елена

Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 324 11 59. E-mail: esgershtein@gmail.com

Кушлинский Дмитрий

Николаевич – хирург-онкогинеколог отделения комбинированных и комплексных методов лечения гинекологических заболеваний²

Короткова Екатерина

Андреевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹

Исаева Эмилия

Расимовна – врач-онколог научно-поликлинического отдела¹

Ермилова Валерия

Дмитриевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела патологической анатомии опухолей человека¹

Лактионов Константин

Павлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением опухолей женской репродуктивной системы¹

Адамян Лейла

Владимировна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе²

Кушлинский Николай

Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

пролиферативную, но и инвазивную и ангиогенную активность клеток рака яичников, а ИФРСБ, напротив, оказывают подавляющее действие на эти процессы [8, 9]. В отдельных исследованиях продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение высокой экспрессии ИФР-I [10], ИФР-II [11, 12] при некоторых гистологических типах эпителиального рака яичников. Однако данные о роли сывороточных уровней ИФР и ИФРСБ в диагностике, мониторинге, а также оценке риска возникновения и прогнозе рака яичников немногочисленны и достаточно противоречивы, что указывает на необходимость дальнейшего изучения этого вопроса [13, 14, 15]. Еще одной важной причиной для исследования роли системы ИФР при раке яичников является возможность использования специфических («таргетных») ингибиторов ее активности, ряд из которых уже проходят клинические испытания, в том числе и при раке яичников [16, 17].

Все вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования: 1) используя количественные иммуноферментные тесты, провести сравнительную оценку содержания ИФР-I, ИФР-II и ИФРСБ 1, 2 и 3-го типа в опухолях и сыворотке крови больных раком, доброкачественными и пограничными новообразованиями яичников, а также в сыворотке крови здоровых женщин соответствующего возраста; 2) проанализировать взаимосвязь этих показателей с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников; 3) на основании полученных результатов оценить клинические перспективы определения данных маркеров для диагностики, мониторинга и прогноза рака яичников.

Материал и методы

В исследование включены 104 больных новообразованиями яичников в возрасте от 20 до 82 лет (медиана – 54,5 года), проходивших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с марта 2007 по май 2014 г. Из 104 обследованных пациенток у 16 (15%) выявлены доброкачественные новообразования яичников, у 14 (14%) – пограничные и у 74 (71%) – рак яичников. В качестве контроля обследовали 77 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 84 лет (медиана – 49 лет).

У 3 из 16 больных доброкачественными опухолями яичников выявлен серозный вариант

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация



гистологического строения, у 3 – эндометриоидный, у 5 – другие эпителиальные варианты; еще у 5 пациенток обнаружены различные неэпителиальные доброкачественные опухоли яичников. Среди больных пограничными опухолями у 9 (64%) они имели серозный и у 5 (36%) – муцинозный гистологический тип.

Шестидесяти двум (84%) больным злокачественными опухолями яичников диагноз был установлен впервые, 12 (16%) – повторно. Пятьдесят три (72%) больных находились в постменопаузе, 21 (28%) – в репродуктивном периоде. У 13 пациенток диагностирована I стадия заболевания по классификации FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics – Международная федерация акушеров и гинекологов), у 4 – II, у 39 – III и у 13 – IV; у 5 пациенток стадия точно не установлена. Преобладали больные с распространенным процессом (IIIc и IV стадии) – 45 (70%). Среди исследованных опухолей большинство составили серозные цистаденокарциномы (69%), на втором месте были муцинозные аденокарциномы (11%), выявлено также 4 эндометриоидных аденокарциномы (5%) и 3 светлоклеточных рака (4%). Другие эпителиальные злокачественные опухоли представлены единичными наблюдениями. Преобладали опухоли умеренной и низкой степени дифференцировки (36 и 38% соответственно). Уровни СА-125 в сыворотке крови определены у 74 больных раком яичников и колебались от 3 до 29200 Ед/л (медиана 333 Ед/л).

Содержание исследуемых белков определяли в экстрактах опухолей яичников [13] и в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до операции. Образцы опухолей (200–500 мг) для исследования брали во время операции и хранили при -70 °С до начала обработки. Определение уровня маркеров проводили с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа IGF-I-ELISA, IGF-II-ELISA, IGFBP-1-ELISA, IGFBP-2-ELISA и IGFBP-3-ELISA (Mediagnost, Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

При сопоставлении показателей использовали непараметрические критерии: Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп, медианный тест или тест Краскела – Уоллиса при сравнении нескольких групп. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В таблицах представлены медианы и квартили значений. Выживаемость больных оценивали методом Каплана – Мейера, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса.

Результаты

На первом этапе статистического анализа сопоставили содержание исследованных ИФР и ИФРСБ в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях яичников (табл. 1). Статистически значимых различий содержания ИФР-I, II и ИФРСБ-1, 3 в опухолях больных различными новообразованиями яичников не выявлено. Более того, уровни ИФР-I, ИФР-II и ИФРСБ-1 в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях были практически одинаковыми. При этом уровень ИФРСБ-2 в ткани рака яичников оказался достоверно выше, чем в пограничных опухолях, а также существенно выше, чем в доброкачественных опухолях.

Следовательно, нам не удалось подтвердить продемонстрированное некоторыми исследователями увеличение экспрессии ИФР-I и ИФР-II в ткани рака яичников [10, 11, 12, 18]. Следует отметить, однако, что во всех этих работах, за исключением J. Brokaw и соавт. [10], проводилось определение соответствующих матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК), отражающих только локальную внутриопухольную экспрессию. В то же время содержание белка в опухолевой ткани является результирующей его эндогенного синтеза и экзогенного поступления из других органов и тканей, что может быть особенно значимо для ИФР, обладающих в отличие от большинства полипептидных факторов роста большим эндокринным потенциалом. Кроме того, контрольным

Таблица 1. Содержание ИФР и ИФР-связывающих белков в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях яичников

Опухоли яичников	Содержание маркера, нг/мг белка				
	ИФР-I	ИФР-II	ИФРСБ-1	ИФРСБ-2	ИФРСБ-3
Доброкачественные (группа 1)	1,4 (1,2; 1,9)	0,4 (0,4; 0,6)	0,1 (0,08; 0,12)	6,4 (6,4; 6,4)	6,5 (6,0–6,7)
Пограничные (группа 2)	1,6 (0,8; 2,3)	0,4 (0,2; 0,5)	0,1 (0,03; 0,12)	16,6* (6,3; 65,9)	6,1 (5,2–6,6)
Злокачественные (группа 3)	1,3 (0; 2,0)	0,4 (0,3; 0,8)	0,1 (0,05; 0,35)	118 (54,5; 154)	8,9 (5,5–11,6)

Данные представлены в виде медианы (нижнего; верхнего квартилей)

* $p = 0,025$ при сравнении группы 2 с группой 3

**Таблица 2.** Содержание ИФР-I, ИФР-II, ИФРСБ-1, ИФРСБ-2 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови пациенток контрольной группы и больных новообразованиями яичников

Группа	Содержание в сыворотке крови				
	ИФР-I	ИФР-II	ИФРСБ-1	ИФРСБ-2	ИФРСБ-3
	нг/мл				мкг/мл
Контроль (группа 0)	144 (114; 200)	772 (620; 1008)	2,9 (1,4; 6,2)	206 (142; 351)	2,5 (2,2; 3,6)
95% доверительный интервал контроля	87–329	493–1413	0,6–14,9	77,8–650	1,8–6,0
Больные ДОЯ (группа 1)	134 (111; 179)	862 (700; 1337)	2,5 (0,7; 5,5)	208 (168; 276)	3,6 (2,6; 4,6)
Больные ПОЯ (группа 2)	131 (82,7; 209)	1021 (659; 2140)	1,4 (0,5; 1,4)	273 (245; 929)	3,4 (2,4; 4,2)
Больные ЗОЯ (группа 3)	88,4 (70,0; 132)	1189 (721; 1635)	9,0 (5,1; 22,2)	828 (476; 1175)	2,8 (2,3; 3,9)

ДОЯ – доброкачественные опухоли яичников, ПОЯ – пограничные опухоли яичников, ЗОЯ – злокачественные опухоли яичников

Данные представлены в виде медианы (нижнего; верхнего квартилей). Использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. ИФР-I: $p_{0vs3} < 0,0001$, $p_{1vs3} = 0,018$; ИФР-II: $p_{0vs3} = 0,0007$; ИФРСБ-1: $p_{0vs3} < 0,0001$, $p_{1vs3} < 0,001$, $p_{2vs3} = 0,002$; ИФРСБ-2: $p_{0vs3} < 0,0001$, $p_{1vs3} < 0,0001$, $p_{2vs3} = 0,007$

материалом в этих исследованиях была неизменная ткань яичников, которой в нашем распоряжении не было. Обнаруженное нами повышение содержания ИФРСБ-2 в опухолевой ткани соответствует данным единственного опубликованного на эту тему исследования, посвященного анализу экспрессии мРНК ИФРСБ-2 [19]. Данные литературы по экспрессии ИФРСБ-3 в опухолях противоречивы, а экспрессия или содержание ИФРСБ-1 в ткани рака яичников вообще не изучались.

Анализ взаимосвязи концентраций исследованных маркеров в опухолях с основными клинико-морфологическими характеристиками рака яичников – возрастом и репродуктивным статусом пациентов, стадией заболелвания по классификации FIGO, размером первичной опухоли, характером и масштабом диссеминации по брюшине и метастазирования в большой сальник, наличием и объемом асцита – не выявил достоверных и значимых корреляций.

Важным аспектом изучения уровня биологических маркеров в сыворотке крови является возможность их использования для дифференциальной диагностики и/или мониторинга эффекта лечения. Известно, что уровень ИФР и ИФРСБ в сыворотке крови может меняться с возрастом [20, 21], но ни в одной из обследованных нами групп пациенток, включая группу контроля, значимого влияния возраста на изучаемые показатели не обнаружено, что позволило не учитывать возрастной фактор при дальнейшем анализе (табл. 2).

Представленные в литературе данные об изменении уровней ИФР и/или ИФРСБ в сыворотке крови больных раком яичников достаточно противоречивы. Тем не менее выявленные нами

нарушения в целом совпадают с результатами других авторов [14, 22, 23], но так же, как и эти данные, находятся в определенном противоречии с результатами некоторых эпидемиологических исследований, свидетельствующих о связи высоких сывороточных уровней ИФР-I с риском развития рака яичников в определенных возрастных группах [15]. Отметим, тем не менее, что совместный анализ данных трех когортных исследований не подтвердил влияния содержания компонентов системы ИФР в сыворотке крови на риск развития рака яичников [24].

В процессе настоящего исследования выявлено четыре потенциальных серологических маркера рака яичников. По результатам первичного анализа степень их значимости можно расположить следующим образом: ИФРСБ-2 > ИФРСБ-1 > ИФР-II > ИФР-I. Такая оценка основана на том, что уровень ИФРСБ-2 в сыворотке крови больных раком яичников отличается не только от контроля, но и от показателей больных доброкачественными и пограничными опухолями, ИФРСБ-1 – только от контроля и группы больных доброкачественными новообразованиями яичников, ИФР-II – только от показателей группы контроля. Потенциальная значимость ИФР-I для диагностики и в особенности для последующего мониторинга рака яичников ограничена тем, что его уровень в сыворотке крови больных раком яичников не повышается, а снижается. Следовательно, изменения уровня этого маркера в сыворотке крови не связаны с его продукцией опухолевыми клетками, а скорее всего, отражают общие изменения метаболизма на фоне такого тяжелого заболелвания, как рак яичников.

Проанализировав диагностические характеристики предполагаемых маркеров методом

**Таблица 3.** Информативность сывороточных уровней ИФР и ИФРСБ – диагностических маркеров рака яичников и пограничных опухолей яичников, %

Разделяемые группы	Информативность	Маркер		
		ИФР-I	ИФРСБ-1	ИФРСБ-2
		< 125 нг/мл	> 4,8 нг/мл	> 370 нг/мл
(Контроль) vs (ЗОЯ)	чувствительность	71	79	87
	специфичность	74	74	79
(Контроль + ДОЯ) vs (ПОЯ + ЗОЯ)	чувствительность	70	72	77
	специфичность	68	70	79

ЗОЯ – злокачественные опухоли яичников, ДОЯ – доброкачественные опухоли яичников, ПОЯ – пограничные опухоли яичников

построения кривых ROC, мы выявили три достаточно чувствительных и специфичных серологических маркера рака яичников – ИФРСБ-2, ИФРСБ-1 и ИФР-I (табл. 3). Наилучшее соотношение диагностической чувствительности и специфичности продемонстрировано для ИФРСБ-2: при пороговом значении 370 нг/мл эти показатели равны 87 и 79% соответственно, причем высокая специфичность наблюдается не только по отношению к так называемому здоровому контролю, но и по отношению к пациенткам с доброкачественными новообразованиями яичников (патологический контроль). Следующим по значимости маркером является ИФРСБ-1: его максимальная чувствительность при пороговом уровне 4,8 нг/мл составляет 79%, специфичность по отношению к «здоровому» контролю – 74%, по отношению к «здоровому» и патологическому контролю – 70%. Достаточно хорошими диагностическими параметрами (чувствительность 71%, специфичность 74%) по отношению к «здоровому» контролю характеризовалось и снижение уровня ИФР-I менее

125 нг/мл. В то же время максимальные чувствительность и специфичность ИФР-II не превышали 61 и 69% соответственно. Чувствительность всех маркеров, кроме ИФР-I, при включении в диагностируемую группу больных пограничными опухолями яичников заметно снижалась (см. табл. 3).

Представлялось важным оценить также специфичность изучаемых маркеров для рака яичников по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Для сравнительной оценки были использованы данные о содержании ИФР-I, II и некоторых ИФРСБ в сыворотке крови больных раком молочной железы [25], шейки матки [26] и женщин, больных раком толстой кишки [27], полученные нами в тот же период времени и теми же методами (табл. 4). Наибольший интерес представлял ИФРСБ-2 как самый информативный из исследованных маркеров рака яичников. Он был определен только у больных раком толстой кишки, при котором его диагностическая чувствительность при выбранной границе 370 нг/мл составила 77%.

Таблица 4. Содержание ИФР и ИФРСБ в сыворотке крови больных раком яичников и другими злокачественными новообразованиями

Группа	Содержание маркера, нг/мл			
	ИФР-I	ИФР-II	ИФРСБ-1	ИФРСБ-2
Контроль (группа 0)	144 (114; 200)	772 (620; 1008)	2,9 (1,4; 6,2)	206 (142; 351)
Рак яичников (группа 1)	88,4 (70,0; 132)	1189 (721; 1635)	9,0 (5,1; 22,2)	828 (476; 1175)
Рак толстой кишки (группа 2)	157 (106; 199)	835 (690; 910)	3,2 (1,3; 5,4)	707 (396; 1094)
Рак молочной железы (группа 3)	93,8 (76,1; 120)	2522 (2014; 2835)	–	–
Рак шейки матки (группа 4)	122 (91,3; 169)	1312 (1023; 1545)	19,8 (10,7; 29,5)	–

Данные представлены в виде медианы (нижнего; верхнего квартилей)

ИФР-I: $p_{1vs2} < 0,0001$; ИФР-II: $p_{1vs2} = 0,001$, $p_{0vs3} < 0,0001$; ИФРСБ-1: $p_{1vs2} < 0,0001$; ИФРСБ-2: $p_{0vs1} < 0,0001$, $p_{0vs2} < 0,001$

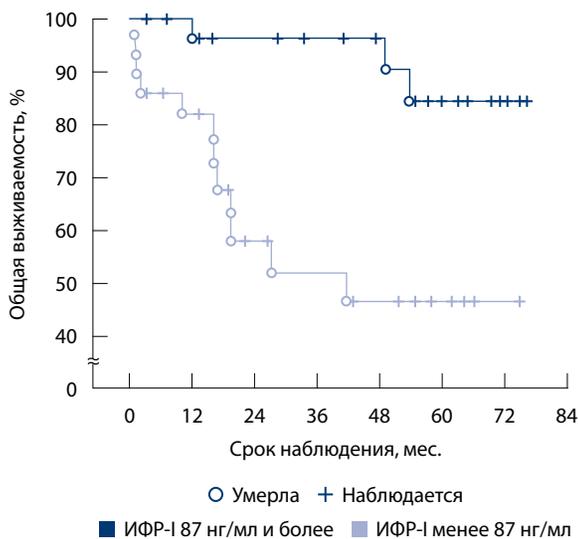


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от содержания ИФР-1 в сыворотке крови

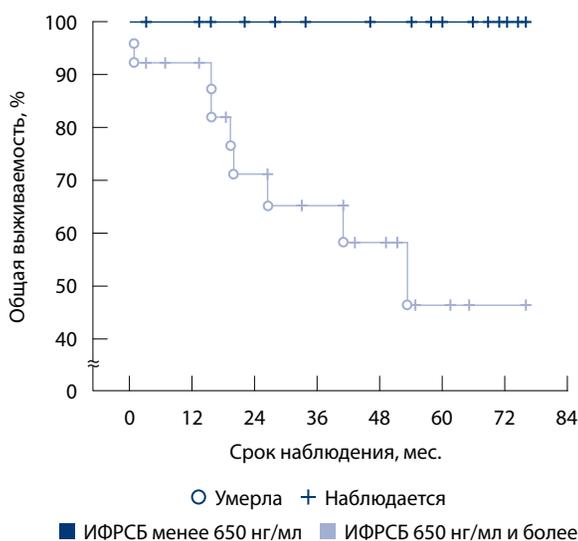


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от содержания ИФРСБ-2 в сыворотке крови

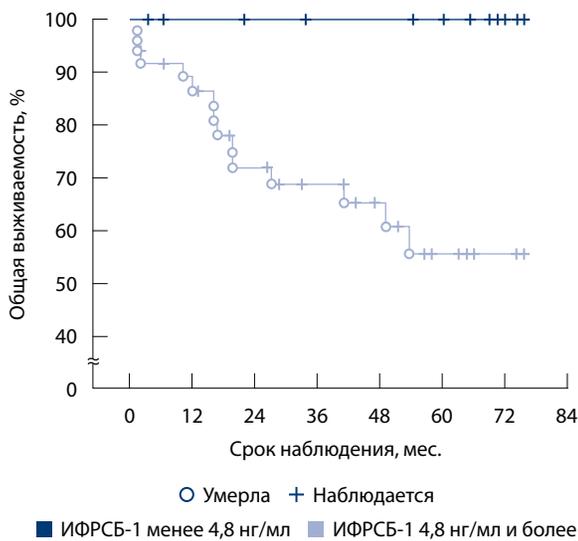


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от содержания ИФРСБ-1 в сыворотке крови

Таким образом, повышенный уровень ИФРСБ-2 в сыворотке крови женщин может указывать как на наличие рака яичников, так и на наличие рака толстой кишки. В то же время исследование комплекса из трех маркеров (ИФР-1, ИФРСБ-2 и ИФРСБ-1) позволяет достаточно хорошо различить эти два заболевания, отдельные симптомы которых совпадают, так как в отличие от больных раком яичников уровень ИФР-1 у больных раком толстой кишки повышен, а уровень ИФРСБ-1 не отличается от нормы (см. табл. 4).

Анализ взаимосвязи содержания ИФР и ИФРСБ в сыворотке крови первичных больных раком яичников с основными показателями распространенности опухоли продемонстрировал, что уровни ИФРСБ-2, ИФРСБ-1 и ИФР-1 зависят от степени распространенности рака яичников, соответственно, увеличиваясь (ИФРСБ-1 и 2) или снижаясь (ИФР-1) по мере развития опухолевого процесса. При этом ИФРСБ-2 остается значимым диагностическим маркером даже при Ia–Ib стадии заболевания – он был повышен у всех 6 больных с данными стадиями, вошедших в наше исследование. Уровень ИФР-1 значимо меняется только при достаточно распространенном процессе (начиная со стадии Ic). Уровень ИФРСБ-2 в сыворотке крови больных раком яичников достоверно положительно коррелировал с уровнем СА-125 ($R=0,39$; $p=0,003$), что еще раз подтверждает потенциальную диагностическую значимость этого маркера.

Нам удалось проследить судьбу 64 из 74 обследованных больных раком яичников на протяжении от 1 до 76,3 месяца (медиана – 27,6 месяца). На основании этих данных было оценено прогностическое значение изучаемых показателей для общей выживаемости пациенток. В результате однофакторного анализа с построением кривых Каплана – Мейера нами выявлено 5 статистически значимых прогностически неблагоприятных факторов: уровень ИФР-1 в сыворотке крови ниже 87 нг/мл (рис. 1; $p < 0,001$), уровень ИФРСБ-2 в сыворотке выше 650 нг/мл (рис. 2; $p < 0,01$), уровень ИФРСБ-1 выше 4,8 нг/мл (рис. 3; $p < 0,01$), а также содержание ИФР-II в опухоли выше 0,6 нг/мг белка и содержание ИФРСБ-1 выше 0,2 нг/мг белка (табл. 5).

При многофакторном анализе независимое прогностическое значение сохранилось только для уровня ИФР-1 в сыворотке крови. Тем не менее можно констатировать, что все выявленные нами диагностические серологические маркеры имеют определенное значение и для прогноза общей выживаемости больных раком яичников.



Таблица 5. Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от содержания ИФР-II и ИФРСБ-1 в ткани опухоли

Маркер	N	Медиана выживаемости, мес.	Общая выживаемость, %				p
ИФР-II, нг/мг белка							
< 0,6	13	–	100	100	100	–	0,04
³ > 0,6	19	30,9	73,7 ± 11,5	58,9 ± 13,1	51,6 ± 13,4	42,9 ± 13,6	
ИФРСБ-1, нг/мг белка							
< 0,2	14	–	100	100	100	–	0,03
³ > 0,2	18	29,8	73,1 ± 11,7	58,5 ± 13,1	51,2 ± 13,4	42,6 ± 13,6	

Заключение

Проведенное иммуноферментное исследование содержания ИФР-I и II и нескольких ключевых ИФРСБ в сыворотке крови, опухолевой ткани и асцитической жидкости больных злокачественными,

пограничными и доброкачественными новообразованиями яичников продемонстрировало существенные нарушения баланса ИФР/ИФРСБ у больных раком яичников и позволило предложить комплекс диагностических серологических тестов, при помощи которых можно с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять злокачественные, а в некоторых случаях и пограничные опухоли яичников. Наиболее перспективным маркером оказался ИФРСБ-2: его диагностическая специфичность приближается к 80%, а чувствительность для рака яичников превышает 85% даже на самых ранних стадиях заболевания. Выявленные диагностические серологические маркеры влияют также на прогноз общей выживаемости больных, причем низкий уровень ИФР-I имеет независимое неблагоприятное прогностическое значение по данным многофакторного анализа; на прогноз заболевания влияет также содержание ИФР-II и ИФРСБ-1 в ткани опухоли. ☺

Литература

- Сергеева НС, Маршутина НВ, Алентов ИИ, Корнеева ИА, Новикова ЕФ. Серологические опухолеассоциированные маркеры СА125 и HE4 у больных раком яичников. Вопросы онкологии. 2013;59(2):12–21.
- Костылева ОИ, Герштейн ЕС, Дигаева МА, Овчинникова ЛК, Бакирханов СК. Инсулиноподобные факторы роста, их рецепторы и связывающие белки как патогенетические факторы и потенциальные мишени терапии в онкологии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2009;7(6):3–8.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. Arch Physiol Biochem. 2008;114(1):23–37. doi: 10.1080/13813450801969715.
- Butt AJ, Fraley KA, Firth SM, Baxter RC. IGF-binding protein-3-induced growth inhibition and apoptosis do not require cell surface binding and nuclear translocation in human breast cancer cells. Endocrinology. 2002;143(7):2693–9.
- Wang GK, Hu L, Fuller GN, Zhang W. An interaction between insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) and integrin alpha 5 is essential for IGFBP2-induced cell mobility. J Biol Chem. 2006;281(20):14085–91.
- An Y, Cai L, Wang Y, Zhu D, Guan Y, Zheng J. Local expression of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, and estrogen receptor alpha in ovarian cancer. Onkologie. 2009;32(11):638–44. doi: 10.1159/000242253.
- Weroha SJ, Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(2):335–50. vi. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.014.
- Rho SB, Dong SM, Kang S, Seo SS, Yoo CW, Lee DO, Woo JS, Park SY. Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) acts as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis. Carcinogenesis. 2008;29(11):2106–11. doi: 10.1093/carcin/bgn206.
- Shao M, Hollar S, Chambliss D, Schmitt J, Emerson R, Chelladurai B, Perkins S, Ivan M, Matei D. Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer. Mol Cancer Ther. 2012;11(7):1576–86. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0961.
- Brokaw J, Katsaros D, Wiley A, Lu L, Su D, Sochirca O, de la Longrais IA, Mayne S, Risch H, Yu H. IGF-I in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression. Growth Factors. 2007;25(5):346–54. doi: 10.1080/08977190701838402.
- Lu L, Katsaros D, Wiley A, Rigault de la Longrais IA, Puopolo M, Schwartz P, Yu H. Promoter-specific transcription of insulin-like growth factor-II in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(3):990–5.
- Sayer RA, Lancaster JM, Pittman J, Gray J, Whitaker R, Marks JR, Berchuck A. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;96(2):355–61.
- Герштейн ЕС, Исаева ЭР, Кушлинский ДН, Короткова ЕА, Ермилова ВД, Лактионов КП, Адамян ЛВ. Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) и ИФР-связывающие белки в сыворотке крови и опухолях больных с новообразованиями яичников. Молекулярная медицина. 2014;(4):52–6.
- Baron-Hay S, Boyle F, Ferrier A, Scott C. Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2004;10(5):1796–806.
- Peeters PH, Lukanova A, Allen N, Berrino F, Key T, Dossus L, Rinaldi S, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Boeing H, Schulz M, Chang-Claude J, Linseisen J, Panico S, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Trichopoulou A, Trichopolos D, Bamia C, Larranaga N, Ardanaz E, Pera G, Quirós JR, Martínez-García C, Navarro C, Bingham SA, Khaw KT, Clavel F, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Tetsche MS, Lund E, Lundin E, Berglund G, Riboli E, Kaaks R. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Endocr Relat Cancer. 2007;14(1):81–90.
- Bruchim I, Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. Expert Opin Ther Targets. 2013;17(3):307–20. doi: 10.1517/14728222.2013.749863.
- Gershtein E, Kushlinskii N. Clinical prospects of IGF-signaling system components study in ovarian cancer patients. Drug Metabol Personal Ther. 2015;30(2):75–85. doi: 10.1515/dmd-2014-0037.



18. Spentzos D, Cannistra SA, Grall F, Levine DA, Pillay K, Libermann TA, Mantzoros CS. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):781–90.
19. Lancaster JM, Sayer RA, Blanchette C, Calingaert B, Konidari I, Gray J, Schildkraut J, Schomburg DW, Marks JR, Berchuck A. High expression of insulin-like growth factor binding protein-2 messenger RNA in epithelial ovarian cancers produces elevated preoperative serum levels. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(4):1529–35.
20. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:789174. doi: 10.1155/2012/789174.
21. Bese T, Nomir SK. The importance of serum insulin-like growth factor-I level determination in the follow-up of patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22(5):372–6.
22. Flyvbjerg A, Mogensen O, Mogensen B, Nielsen OS. Elevated serum insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2) and decreased IGFBP-3 in epithelial ovarian cancer: correlation with cancer antigen 125 and tumor-associated trypsin inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2308–13.
23. Shah NG, Bhatavdekar JM, Doctor SS, Suthar TP, Balar DB, Dave RS. Circulating epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Neoplasma*. 1994;41(5):241–3.
24. Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Pollak MN, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(8):1691–5.
25. Масляев АВ, Костылева ОИ, Герштейн ЕС, Ермилова ВД, Грицкевич МВ, Портной СМ. Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных раком молочной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012;(10):16–20.
26. Короленкова ЛИ, Кушлинский ДН, Герштейн ЕС, Ермилова ВД, Дворова ЕК. Инсулиноподобные факторы роста сыворотки крови больных цервикальной интраэпителиальной гиперплазией и инвазивным раком шейки матки как перспективные маркеры прогрессии заболевания. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012;(10):21–5.
27. Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС, Николаев АА, Делекторская ВВ, Короткова ЕА, Дворова ЕК, Костылева ОИ. Инсулиноподобные факторы роста (IGF), связывающие IGF белки (IGFBP) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных колоректальным раком. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(11):632–6.
1. Sergeeva NS, Marshutina NV, Alentov II, Korneva IA, Novikova EG. Serologicheskie opukholeassotsirovannyye markery SA125 i NE4 u bol'nykh rakom yaichnikov [Serum tumor markers CA125 and HE4 in ovary cancer patients]. *Voprosy onkologii [Problems in oncology]*. 2013;59(2):12–21 (in Russian).
2. Kostyleva OI, Gershteyn ES, Digaeva MA, Ovchinnikova LK, Bakirkhanov SK. Insulinopodobnyye factory rosta, ikh retseptory i svyazyvayushchie belki kak patogeneticheskie faktory i potentsial'nye misheni terapii v onkologii [Insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins as pathogenetic factors and therapeutic targets in oncology]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2009;7(6):3–8 (in Russian).
3. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(1):23–37. doi: 10.1080/13813450801969715.
4. Butt AJ, Fraley KA, Firth SM, Baxter RC. IGF-binding protein-3-induced growth inhibition and apoptosis do not require cell surface binding and nuclear translocation in human breast cancer cells. *Endocrinology*. 2002;143(7):2693–9.
5. Wang GK, Hu L, Fuller GN, Zhang W. An interaction between insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) and integrin alpha5 is essential for IGFBP2-induced cell mobility. *J Biol Chem*. 2006;281(20):14085–91.
6. An Y, Cai L, Wang Y, Zhu D, Guan Y, Zheng J. Local expression of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, and estrogen receptor alpha in ovarian cancer. *Onkologie*. 2009;32(11):638–44. doi: 10.1159/000242253.
7. Weroha SJ, Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(2):335–50, vi. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.014.
8. Rho SB, Dong SM, Kang S, Seo SS, Yoo CW, Lee DO, Woo JS, Park SY. Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) acts as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2106–11. doi: 10.1093/carcin/bgn206.
9. Shao M, Hollar S, Chambliss D, Schmitt J, Emerson R, Chelladurai B, Perkins S, Ivan M, Matei D. Targeting the insulin growth factor and the vascular endothelial growth factor pathways in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(7):1576–86. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0961.
10. Brokaw J, Katsaros D, Wiley A, Lu L, Su D, Sochirca O, de la Longrais IA, Mayne S, Risch H, Yu H. IGF-I in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression. *Growth Factors*. 2007;25(5):346–54. doi: 10.1080/08977190701838402.
11. Lu L, Katsaros D, Wiley A, Rigault de la Longrais IA, Puopolo M, Schwartz P, Yu H. Promoter-specific transcription of insulin-like growth factor-II in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):990–5.
12. Sayer RA, Lancaster JM, Pittman J, Gray J, Whitaker R, Marks JR, Berchuck A. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with advanced stage serous epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):355–61.
13. Gershteyn ES, Isaeva ER, Kushlinskiy DN, Korotkova EA, Ermilova VD, Laktionov KP, Adamyan LV. Insulinopodobnyye faktory rosta (IFR) i IFR-svyazyvayushchie belki v syvorotke krovi i opukholyakh bol'nykh s novoobrazovaniyami yaichnikov [Insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding proteins in blood serum and tumors of ovarian tumor patients]. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular medicine]*. 2014;(4):52–6 (in Russian).
14. Baron-Hay S, Boyle F, Ferrier A, Scott C. Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(5):1796–806.
15. Peeters PH, Lukanova A, Allen N, Berrino F, Key T, Dossus L, Rinaldi S, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Boeing H, Schulz M, Chang-Claude J, Linseisen J, Panico S, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Larranaga N, Ardanaz E, Pera G, Quirós JR, Martínez-García C, Navarro C, Bingham SA, Khaw KT, Clavel F, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Tetsche MS, Lund E, Lundin E, Berglund G, Riboli E, Kaaks R. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1):81–90.
16. Bruchim I, Werner H. Targeting IGF-1 signaling pathways in gynecologic malignancies. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(3):307–20. doi: 10.1517/14728222.2013.749863.
17. Gershtein E, Kushlinskii N. Clinical prospects of IGF-signaling system components study in ovarian cancer patients. *Drug Metabol Person-*



- al Ther. 2015;30(2):75–85. doi: 10.1515/dmdi-2014-0037.
18. Spentzos D, Cannistra SA, Grall F, Levine DA, Pillay K, Libermann TA, Mantzoros CS. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):781–90.
 19. Lancaster JM, Sayer RA, Blanchette C, Calingaert B, Konidari I, Gray J, Schildkraut J, Schomberg DW, Marks JR, Berchuck A. High expression of insulin-like growth factor binding protein-2 messenger RNA in epithelial ovarian cancers produces elevated preoperative serum levels. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(4):1529–35.
 20. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:789174. doi: 10.1155/2012/789174.
 21. Bese T, Nomir SK. The importance of serum insulin-like growth factor-I level determination in the follow-up of patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22(5):372–6.
 22. Flyvbjerg A, Mogensen O, Mogensen B, Nielsen OS. Elevated serum insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2) and decreased IGFBP-3 in epithelial ovarian cancer: correlation with cancer antigen 125 and tumor-associated trypsin inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2308–13.
 23. Shah NG, Bhatavdekar JM, Doctor SS, Suthar TP, Balar DB, Dave RS. Circulating epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Neoplasma*. 1994;41(5):241–3.
 24. Tworoger SS, Lee IM, Buring JE, Pollak MN, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and ovarian cancer risk: a nested case-control study in three cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(8):1691–5.
 25. Maslyayev AV, Kostyleva OI, Gershteyn ES, Ermilova VD, Gritskevich MV, Portnoy SM. Insulinopodobnye faktory rosta v syvorotke krovi bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Insulin-like growth factors in the serum of breast cancer patients]. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2012;(10):16–20 (in Russian).
 26. Korolenkova LI, Kushlinskiy DN, Gershteyn ES, Ermilova VD, Dvorova EK. Insulinopodobnye faktory rosta syvorotki krovi bol'nykh tservikal'noy intraepitelial'noy giperplaziej i invazivnym rakom sheyki matki kak perspektivnye markery progressii zabolevaniya [Insulin-like growth factors in serum of patients with cervical intraepithelial hyperplasia and invasive cervical cancer as promising markers of progression of the disease]. *Voprosy biologicheskoy meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2012;(10):21–5 (in Russian).
 27. Kushlinskiy NE, Gershteyn ES, Nikolaev AA, Delektorskaya VV, Korotkova EA, Dvorova EK, Kostyleva OI. Insulinopodobnye faktory rosta (IGF), svyazyvayushchie IGF belki (IGFBP) i faktor rosta endotelija sosudov (VEGF) v syvorotke krovi bol'nykh kolorektal'nym rakom [Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of patients with colorectal cancer]. *Bull Exp Biol Med*. 2013;156(11):632–6 (in Russian).

Clinical implications of insulin-like growth factors (IGF) and IGF-binding proteins investigation in patients with ovarian neoplasms

Gershteyn E.S. • Kushlinskiy D.N. • Korotkova E.A. • Isaeva E.R. • Ermilova V.D. • Laktionov K.P. • Adamyan L.V. • Kushlinskii N.E.

Background: The insulin-like growth factor (IGF) signaling system plays a major role in development and progression of various malignancies including ovarian cancer, and its components are considered as potential diagnostic and prognostic markers and the objects of molecular targeted therapy.

Aim: Comparative evaluation of IGF-I and IGF-II, and IGF-binding proteins (IGFBP)-1, 2 and 3 content in blood serum and tumors of ovarian tumor patients, analysis of their associations with key clinical pathologic characteristics of ovarian cancer and evaluation of clinical value of these markers for disease diagnostics and prognosis.

Materials and methods: IGF-I, II, IGFBP-1, 2 and 3 levels were measured with standard ELISA kits (Mediagnost, Germany) in blood serum and tumor extracts of 74 patients with ovarian cancer, 16 patients with benign and 14 with borderline ovarian tumors. The control group comprised 77 healthy women.

Results: Three potential serological markers of ovarian cancer, namely IGF-I, IGFBP-1, and IGFBP-2 were revealed. The best sensitivity to specificity ratio was demonstrated for IGFBP-2: at a 370 ng/ml cut-off level, these indices were 87 and 79%, respectively. The diagnostic markers found in our study were also associated with the prognosis of overall survival in ovarian cancer. In the multivariate analysis, low IGF-I serum levels retained its independent unfavorable prognostic value. The disease prognosis is influenced also by IGF-II and IGFBP-1 content in the tumor tissue.

Conclusion: In ovarian cancer patients, there is a disbalance of IGFs/IGFBPs. Some components of this system could be potentially used as diagnostic and prognostic markers of the disease.

Key words: IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, ovarian tumors.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-19-27

Gershteyn Elena Sergeevna – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Clinical Biochemistry Laboratory¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.

E-mail: esgershtein@gmail.com

Kushlinskiy Dmitriy Nikolaevich – Surgeon/Oncogynecologist, Department of Combined and Complex Methods of Treatment of Gynecological Diseases²

Korotkova Ekaterina Andreevna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Clinical Biochemistry Laboratory¹

Isaeva Emliya Rasimovna – Oncologist, Research Polyclinical Department¹

Ermilova Valeriya Dmitrievna – PhD, Leading Research Fellow, Department of Pathology¹

Laktionov Konstantin Pavlovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Women's Reproductive System Tumors¹

Adamyan Leyla Vladimirovna – MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Deputy Director on Research²

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

²Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Изменение уровня инсулина в крови пациентов с глиобластомой головного мозга во время проведения адъювантного курса лучевой терапии

Балканов А.С. • Молчанова Г.С. • Петрушкина Н.Н. • Рыболовлев А.В.

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 19 07.

E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Молчанова Галина Семеновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. биохимической лаборатории¹

Петрушкина Наталья Николаевна – врач радиологического отделения¹

Рыболовлев Артем Вадимович – науч. сотр. радиологического отделения¹

Цель – проанализировать уровень гиперсекреции инсулина у пациентов с глиобластомой головного мозга, которые во время проведения адъювантной лучевой терапии получали дексаметазон в суточной дозе 4 или 8 мг.

Материал и методы. В исследование включен 81 пациент с глиобластомой головного мозга. В течение 6–7-недельного курса адъювантной лучевой терапии 66 пациентам, которым ранее не применяли дексаметазон (1-я группа), внутримышечно вводили дексаметазон в суточной дозе 4 мг. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получавших дексаметазон в суточной дозе 8 мг внутримышечно в течение 6–7 недель до начала адъювантной лучевой терапии. Во время адъювантной лучевой терапии у этих пациентов суточная доза дексаметазона была снижена до 4 мг. За 1 день до начала и на следующий день после окончания адъювантной лучевой терапии у всех пациентов исследовали уровень С-пептида, инсулина, кортизола.

Результаты. У пациентов 1-й группы после 6–7-недельного курса введения дексаметазона в суточной дозе 4 мг на фоне адъювантной лучевой терапии отмечено статистически значимое повышение уровня инсулина (с $64,2 \pm 40,9$ до $105,2 \pm 124,9$ пмоль/л, $p < 0,05$) и С-пептида (с $2,3 \pm 1,0$ до $3,2 \pm 1,3$ нг/мл, $p < 0,05$) в крови

(при этом показатели остались в пределах референтных значений), а также статистически значимое уменьшение уровня кортизола крови ниже референтных значений (с $513,1 \pm 163,6$ до $82,7 \pm 114,7$ нмоль/л, $p < 0,001$). Увеличение суточной дозы дексаметазона на 4 мг (с 4 до 8 мг) не привело к достоверному повышению уровня инсулина и С-пептида в крови, однако у пациентов 2-й группы уровень С-пептида крови превышал верхнюю границу референтных значений ($3,8 \pm 1,2$ нг/мл). В целом во 2-й группе через 6–7 недель после уменьшения суточной дозы дексаметазона с 8 до 4 мг показатели инсулина и С-пептида в крови не изменились, а уровень кортизола крови продолжил снижение по сравнению с исходным значением (до $33,7 \pm 13,4$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Заключение. Применение дексаметазона в суточной дозе 4–8 мг у пациентов с глиобластомой головного мозга во время проведения им адъювантной лучевой терапии привело к гиперсекреции инсулина поджелудочной железой, что, скорее всего, является следствием возникновения инсулинорезистентности.

Ключевые слова: глиобластома головного мозга, инсулинорезистентность, дексаметазон, С-пептид, инсулин, лучевая терапия.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-28-34

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Основанием для назначения глюкокортикоидов в онкологии служит их способность подавлять пролиферативную активность и повышать дифференцировку опухолевых клеток, а также оказывать антиэметический и противоотечный эффект. Наиболее интенсивно эти препараты применяют при лечении лейкозов и лимфом [1].

Широко применяются глюкокортикоиды и у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга [2], среди которых следует выделить глиобластому – одну из наиболее часто диагностируемых опухолей головного мозга [3]. Основные симптомы и тяжесть состояния при развитии этой опухоли обусловлены возникновением отека вещества головного мозга, связанного со значительным нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера в сосудах глиобластомы. Самым эффективным средством борьбы с отеком головного мозга при глиобластоме признан дексаметазон – медикамент, относящийся к классу синтетических глюкокортикоидов. Механизм его противоотечного действия заключается в нормализации трансэндотелиальной и/или параэндотелиальной сосудистой проницаемости за счет стабилизации гликокаликса, а также ингибирования выброса гистамина, который вызывает дилатацию сосудов и увеличивает число пор в эндотелиоцитах [4].

Лечение дексаметазоном у пациентов с глиобластомой осуществляется длительно, в том числе и после хирургического вмешательства, так как резекция глиобластомы чаще всего ограничивается только ее частичным удалением, а значит, в послеоперационном периоде она продолжает оставаться источником формирования отека. К тому же для уничтожения резидуальной глиобластомы в послеоперационном периоде используется адъювантная лучевая терапия, которая усугубляет повреждение гематоэнцефалического барьера и, соответственно, степень уже существующего отека [5].

Применение глюкокортикоидов в целом и у онкологических пациентов в частности вызывает возникновение инсулинорезистентности – состояния, характеризующегося снижением чувствительности к инсулину периферических тканей, к которым относятся печень, мышечная и жировая ткани – и, как следствие, повышение инсулина в крови. Например, у пациентов с лейкозом на фоне терапии глюкокортикоидами развиваются метаболические изменения, прежде всего гиперинсулинемия [1].

Наиболее изученным на сегодняшний день патологическим состоянием, характеризующимся гиперинсулинемией, является метаболический синдром, впервые описанный в 1988 г. американским ученым G. Reaven. Согласно его теории, в основе патогенеза синдрома лежат инсулинорезистентность и возникающая в ответ гиперсекреция инсулина с последующей гиперинсулинемией, выступающей самостоятельным фактором риска быстрого развития атеросклероза, а при истощении резервов инсулина – и сахарного диабета 2-го типа [6].

Для оценки степени секреции инсулина в сыворотке крови определяют концентрацию инсулина и С-пептида, которые образуются одновременно при распаде проинсулина, секретлируемого поджелудочной железой. Считается, что за счет более длительного периода полураспада С-пептида по сравнению с инсулином (30 минут против 5 минут) уровень С-пептида в периферической крови более достоверно отображает уровень секреции инсулина [2].

На сегодняшний день установлено: изменение концентрации инсулина [7] и глюкозы [8] в крови онкологических пациентов, включая больных с глиобластомой головного мозга, а также нарушение взаимоотношений инсулиновых рецепторов в клетках глиобластомы [9] может существенным образом влиять на прогноз лечения.

Цель настоящего исследования – анализ уровня гиперсекреции инсулина на основании изменения показателей инсулина и С-пептида в крови у пациентов с глиобластомой головного мозга, которые во время проведения адъювантной лучевой терапии получали дексаметазон в суточной дозе 4 или 8 мг.

Материал и методы

В период с 2012 по 2014 г. 81 пациенту был проведен расщепленный курс адъювантной лучевой терапии по поводу глиобластомы головного мозга. На момент начала адъювантной лучевой терапии у всех пациентов индекс Карновского был не ниже 70%. Адъювантную лучевую терапию начинали через 6–7 недель после выполнения резекции глиобластомы головного мозга и проводили в 2 этапа (расщепленный курс). Перерыв между 1-м и 2-м этапами составлял 2 недели. На каждом этапе адъювантной лучевой терапии продолжительностью 2–3 недели облучение проводилось в режиме гипофракционирования дозы (разовая очаговая доза – 2,5 Гр, суммарная очаговая доза – 25–30 Гр). Таким образом, временной интервал между резекцией глиобластомы головного мозга

и началом адъювантной лучевой терапии, а также период, в течение которого проводили расширенный курс адъювантной лучевой терапии, составляли каждый по 6–7 недель.

У 66 пациентов (медиана возраста – 51,9 года) до начала адъювантной лучевой терапии дексаметазон не применялся – они составили 1-ю группу. В течение всего курса адъювантной лучевой терапии этим пациентам внутримышечно вводился дексаметазон в суточной дозе 4 мг. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов (медиана возраста – 51,7 года), получавших до поступления в радиологическое отделение дексаметазон в суточной дозе 8 мг внутримышечно. После осмотра пациентов суточная доза дексаметазона у них была снижена, и в течение всего курса адъювантной лучевой терапии больные из 2-й группы получали дексаметазон ежедневно в дозе 4 мг.

Забор крови для исследования уровня кортизола (норма 190–650 нмоль/л), инсулина (норма – 20–160 пмоль/л), С-пептида (норма 1,77–3,51 нг/мл), гликированного гемоглобина (норма 4,4–5,8%) и глюкозы (норма 4,2–5,9 ммоль/л) осуществляли утром натощак за 1 день до начала и на следующий день после окончания адъювантной лучевой терапии. Определение уровня кортизола, С-пептида в сыворотке крови проводили радиоиммунным методом наборами фирмы Lachema (Чехия). Гликированный гемоглобин определяли на анализаторе Д-10, глюкозу – на анализаторе Beckman Coulter AU 680.

При выполнении статистического анализа количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (\pm SD), 25- и 75-м процентиллями, медианой. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При оценке полученных результатов использованы следующие методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона, t-критерий Стьюдента, непараметрический Н-тест по Краскелу – Уоллису множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Взаимное влияние показателей определяли при помощи корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

Последствия внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 4 мг изучали у 66 пациентов из 1-й группы (таблица). Исходные (до начала адъювантной лучевой терапии) уровни кортизола, инсулина, С-пептида, гликированного

гемоглобина и глюкозы крови определялись в пределах референтных значений и составляли $513,1 \pm 163,6$ нмоль/л, $64,2 \pm 40,9$ пмоль/л, $2,3 \pm 1,0$ нг/мл, $5,3 \pm 0,6\%$ и $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно. Через 6–7 недель посленачала внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 4 мг уровень кортизола крови в этой группе достоверно снизился до $82,7 \pm 114,7$ нмоль/л ($p < 0,001$) и определялся ниже референтных значений для этого показателя; уровень инсулина и С-пептида в крови статистически значимо увеличился, составив $105,2 \pm 124,9$ пмоль/л ($p < 0,05$) и $3,2 \pm 1,3$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно, но оставался в пределах нормы. Уровень гликированного гемоглобина и глюкозы крови существенно не изменился по сравнению с исходными показателями, значения были в пределах нормы и составляли $5,8 \pm 1,5\%$ и $5,1 \pm 2,4$ ммоль/л соответственно.

Влияние изменения вышеуказанных показателей в ответ на снижение дозы ежедневно вводимого внутримышечно дексаметазона на 4 мг (с 8 мг до 4 мг) оценивали в ходе сравнительного анализа у 15 пациентов во 2-й группе (см. таблицу) до и после адъювантной лучевой терапии. Через 6–7 недель после начала внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 8 мг уровень кортизола у них определялся ниже нормы и составлял $78,1 \pm 60,6$ нмоль/л. Уровень инсулина и глюкозы в крови находился в пределах референтных значений и равнялся $142,3 \pm 122,3$ пмоль/л и $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно. А вот концентрация С-пептида и гликированного гемоглобина превышала норму и составляла $3,8 \pm 1,2$ нг/мл и $6,2 \pm 1,7\%$ соответственно. Через 6–7 недель после уменьшения суточной дозы дексаметазона на 4 мг уровень кортизола крови в этой группе продолжил снижение до $33,7 \pm 13,4$ нмоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением, показатели инсулина и С-пептида в крови не изменились и составили $105,0 \pm 48,9$ пмоль/л и $3,8 \pm 0,9$ нг/мл соответственно, причем уровень С-пептида крови продолжал сохраняться выше нормы. Концентрация гликированного гемоглобина и глюкозы крови существенно не изменилась по сравнению с исходным уровнем – $5,8 \pm 1,1\%$ и $6,0 \pm 3,8$ ммоль/л соответственно.

С целью изучения влияния увеличения дозы ежедневно вводимого внутримышечно дексаметазона на 4 мг (с 4 мг до 8 мг) провели сравнительный анализ заявленных показателей, полученных у пациентов из 1-й группы после окончания адъювантной лучевой терапии (66 пациентов



Изменение уровня кортизола, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина и глюкозы в крови у пациентов с глиобластомой в зависимости от суточной дозы вводимого дексаметазона

Показатель крови	До адъювантной лучевой терапии		После адъювантной лучевой терапии	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Кортизол, нмоль/л	513,1 ± 163,6 [*]	78,1 ± 60,6 [†]	82,7 ± 114,7 [*]	33,7 ± 13,4 [†]
Инсулин, пмоль/л	64,2 ± 40,9 [†]	142,3 ± 122,3	105,2 ± 124,9 [†]	105,0 ± 48,9
С-пептид, нг/мл	2,3 ± 1,0 [†]	3,8 ± 1,2	3,2 ± 1,3 [†]	3,8 ± 0,9
Гликированный гемоглобин, %	5,3 ± 0,6	6,2 ± 1,7	5,8 ± 1,5	5,8 ± 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,8	4,9 ± 0,9	5,1 ± 2,4	6,0 ± 3,8

Данные представлены как среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение (± SD)

^{*} p < 0,001

[†] p < 0,05

получали в течение 6–7 недель дексаметазон в суточной дозе 4 мг) и полученных у пациентов из 2-й группы до начала адъювантной лучевой терапии (15 пациентов в течение 6–7 недель получали 8 мг в день). При сравнительном анализе соответствующих показателей крови относительно друг друга статистически значимых различий не выявлено (см. таблицу).

Обсуждение

У всех пациентов с глиобластомой головного мозга, которым проводится адъювантная лучевая терапия, применяется с противоотечной целью синтетический глюкокортикостероид дексаметазон [5]. Механизм его противоотечного действия заключается в следующем: препарат препятствует миграции клеток воспаления из сосудов в ткани, повышает вазоспазм, снижает трансэндотелиальную проницаемость за счет стабилизации гликокаликса и проницаемость плотных межэндотелиальных соединений в сосудах головного мозга [4]. Однако наряду с положительными свойствами применение дексаметазона сопряжено и с негативными эффектами, к которым относится возникновение инсулинорезистентности и, как следствие, повышение инсулина в крови [1]. Кроме того, инсулинорезистентность сама по себе может быть причиной возникновения нейродегенеративных процессов в веществе головного мозга [10]. На фоне проведения лучевой терапии по поводу глиобластомы головного мозга это может существенным образом отразиться на состоянии таких пациентов. Повышение инсулина в крови также

потенцирует атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки [6], что в сочетании, например, с повреждением сосудов при адъювантной лучевой терапии [11] способно значительно повысить вероятность возникновения лучевого некроза вещества мозга и самым негативным образом повлиять на продолжительность жизни больного.

Несмотря на вышеприведенные факты, характер изменения инсулина крови в ответ на введение дексаметазона у пациентов с глиобластомой головного мозга, получающих адъювантную лучевую терапию, в отечественной и зарубежной литературе освещен незаслуженно скудно. При этом вопрос влияния инсулина на эффективность лечения онкологических пациентов многие исследователи считают важным. Известно, что инсулин представляет собой фактор роста, который, связываясь с рецепторами (А и В) и активируя PI3K-AKT, а в последующем – митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), ускоряет пролиферацию клетки и влияет на ее дифференцировку [12]. Перечисленные выше механизмы взаимодействия инсулина и клетки, в том числе опухолевой, могут существенным образом определять ее химиолучевую чувствительность. Так, установлено, что инсулиновый рецептор А преобладает в клетках глиобластомы, и изменение его экспрессии на фоне роста концентрации инсулина может определять прогноз течения заболевания [9].

В связи с этим сегодня специалисты в области нейроонкологии обращают все более пристальное внимание на особенности изменения уровня

инсулина крови у пациентов с глиобластомой головного мозга, получающих дексаметазон.

Анализ полученных нами данных показал: у пациентов с глиобластомой головного мозга в ответ на применение дексаметазона в суточной дозе 4 мг отмечается достоверное повышение секреции инсулина поджелудочной железой, сопровождающееся ростом уровня инсулина и С-пептида в крови в пределах референтных значений, что может указывать на развитие у них инсулинорезистентности. Нами также установлено, что увеличение суточной дозы вводимого дексаметазона с 4 до 8 мг не приводит к статистически значимому повышению уровня С-пептида и инсулина в крови. Однако если в среднем уровень С-пептида крови у пациентов из 1-й группы находился в пределах нормы ($3,2 \pm 1,3$ нг/мл), то на фоне введения суточной дозы дексаметазона 8 мг этот показатель был выше нормы и составлял $3,8 \pm 1,2$ нг/мл. По нашему мнению, данный факт служит косвенным свидетельством того, что увеличение дозы вводимого дексаметазона не исключает более интенсивной секреции инсулина поджелудочной железой. Снижение суточной дозы дексаметазона с 8 до 4 мг, по нашим данным, не приводит к статистически значимому уменьшению в крови уровня С-пептида и инсулина, при этом, подчеркнем, уровень С-пептида крови через 6–7 недель после снижения суточной дозы дексаметазона до 4 мг оставался выше нормы.

Таким образом, уровень С-пептида в крови более точно отображает секрецию инсулина поджелудочной железой [2]. У пациентов с глиобластомой повышение секреции инсулина возникает в ответ на внутримышечное введение дексаметазона в суточной дозе 4 мг. С увеличением суточной дозы вводимого дексаметазона может происходить рост секреции инсулина поджелудочной железой, что, скорее всего, является следствием прогрессирования инсулинорезистентности. Отсутствие снижения инсулина и С-пептида в крови в ответ на уменьшение суточной дозы дексаметазона позволяет предположить, что только снижение дозы дексаметазона не приводит в краткосрочной перспективе к быстрому подавлению секреции инсулина. В свою очередь, это, вероятнее всего, вызвано отсутствием регрессии инсулинорезистентности в границах временного интервала, в течение которого выполнялось настоящее исследование. В свете данных о влиянии инсулина на чувствительность опухолевых клеток к лечению полученные нами результаты дают основания для

разработки не только более точных показаний для назначения дексаметазона, но и четких критериев применения тех или иных его доз, а также побуждают продолжить исследование, направленное на изучение хронологии динамики инсулина в крови в ответ на снижение суточной дозы или отмену дексаметазона у пациентов с глиобластомой головного мозга.

Важным на сегодняшний день представляется также изучение роли уровня глюкозы крови в комплексе факторов, влияющих на результаты лечения онкологических пациентов, в том числе на результаты лучевого лечения пациентов с глиобластомой головного мозга [2]. Несмотря на то что при сравнительном анализе уровня гликированного гемоглобина и глюкозы в крови у пациентов с глиобластомой до назначения им дексаметазона, через 6–7 недель после его назначения в суточной дозе 4 или 8 мг, а также после снижения суточной дозы препарата на 4 мг мы не выявили статистически значимых различий, мы считаем, что имеются некоторые признаки, свидетельствующие о возникновении нарушений углеводного обмена у таких пациентов. По нашему мнению, следствием нарушения углеводного обмена является пусть недостоверное, но все же повышение уровня гликированного гемоглобина до верхней границы нормы у пациентов 1-й группы уже после назначения дексаметазона в суточной дозе 4 мг ($5,8 \pm 1,5\%$). У пациентов из 2-й группы, получавших дексаметазон в суточной дозе 8 мг, уровень гликированного гемоглобина в среднем определялся уже выше нормы ($6,2 \pm 1,7\%$), а после уменьшения дозы дексаметазона до 4 мг уровень данного показателя снизился лишь до верхней границы нормы ($5,8 \pm 1,1\%$). Мы не исключаем, что приведенные выше факты могут отражать существование прямой зависимости между возникшей степенью нарушения углеводного обмена и количеством вводимого дексаметазона в пределах суточной дозы от 4 до 8 мг. Полученные нами данные диктуют необходимость назначения лекарственной терапии для коррекции нарушения углеводного обмена у таких пациентов. Анализ изменения показателя гликированного гемоглобина еще раз указывает на необходимость разработать обоснованные критерии для назначения тех или иных суточных доз дексаметазона у пациентов с глиобластомой головного мозга.

Следует отметить, что выявленные нами изменения инсулина в крови пациентов с глиобластомой, получающих дексаметазон, имели место на фоне значительного снижения уровня кортизола



вследствие подавления функции надпочечников. При этом степень подавления функции надпочечников была более выражена у пациентов, получающих дексаметазон как в более высокой суточной дозе, так и более длительный интервал времени (2-я группа, после адьювантной лучевой терапии). С нашей точки зрения, приведенные выше данные в ряде случаев могут объяснить результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с глиобластомой головного мозга. Так, известно, что глюкокортикостероиды оказывают нейротропный эффект через активацию митохондрий в астроцитах [13]. Резкое снижение концентрации кортизола, секретиремого надпочечниками, в ответ на экзогенное введение синтетических аналогов, каковым является дексаметазон, может существенно исказить репаративные механизмы, возникающие в астроцитах в процессе проведения лучевой терапии пациентам с глиобластомой головного мозга. В свою очередь, нарушение репарации лучевых повреждений в астроцитах способно

оказать отрицательное влияние на состояние самих нейронов и микроциркуляторного русла мозга, а также вызвать снижение качественного уровня жизни и ее продолжительности.

Заключение

Внутримышечное введение дексаметазона в суточной дозе 4–8 мг пациентам с глиобластомой головного мозга во время проведения им адьювантной лучевой терапии оказывает не только положительное, противоотечное действие, но и существенный, зависимый от суточной дозы дексаметазона и длительности его введения, негативный эффект за счет повышения секреции инсулина и нарушения углеводного обмена. Выявленные нарушения могут, усугубляя лучевые повреждения микроциркуляторного русла и глиальных элементов головного мозга у пациентов с глиобластомой головного мозга при проведении им адьювантной лучевой терапии, значимо влиять на качество и продолжительность жизни таких пациентов. ©

Литература

- Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, Lee SJ, McCune JS, Wharton C, Roth CL, Baker KS. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):621–6. doi: 10.1002/pbc.24364.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):803–17. doi: 10.1111/dme.12159.
- Балканов АС, Савкова РФ, Дударова РГ, Петрушкина НН, Качков ИА, Ананьева ИИ. Некоторые показатели заболеваемости опухолями ЦНС жителей Московской области с 1998 по 2003 г. *Нейрохирургия*. 2007;(3):83–6.
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, Welsch U, Becker BF. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007;107(5):776–84.
- Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e493–503. doi: 10.3747/co.21.1769.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology*. 2011;152(7):2546–51. doi: 10.1210/en.2011-0231.
- Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1082–6. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1098.
- Jiang L, Zhu W, Streicher K, Morehouse C, Brohawn P, Ge X, Dong Z, Yin X, Zhu G, Gu Y, Ranade K, Higgs BW, Yao Y, Huang J. Increased IR-A/IR-B ratio in non-small cell lung cancers associates with lower epithelial-mesenchymal transition signature and longer survival in squamous cell lung carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:131. doi: 10.1186/1471-2407-14-131.
- de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(10):1049–60.
- Балканов АС, Гаганов ЛЕ, Поляков ПЮ, Качков ИА. Изменение сосудов головного мозга у пациентов с глиобластомой после лучевой терапии. *Альманах клинической медицины*. 2005;8:164–9.
- Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signaling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:119–26.
- Arnold S, de Araujo GW, Beyer C. Gender-specific regulation of mitochondrial fusion and fission gene transcription and viability of cortical astrocytes by steroid hormones. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):289–300. doi: 10.1677/JME-08-0085.

References

- Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, Lee SJ, McCune JS, Wharton C, Roth CL, Baker KS. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):621–6. doi: 10.1002/pbc.24364.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):803–17. doi: 10.1111/dme.12159.
- Balkanov AS, Savkova RF, Dudarova RG, Petrushkina NN, Kachkov IA, Anan'eva II. Nekotorye pokazateli zaboлеваemosti opukholyami TsNS zhiteley Moskovskoy oblasti s 1998 po 2003 g. [Some parameters of incidence of CNS tumors among population of the Moscow Region from 1998 to 2003]. *The Russian Journal of Neurosurgery*. 2007;(3):83–6 (in Russian).



4. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, Welsch U, Becker BF. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007;107(5):776–84.
5. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e493–503. doi: 10.3747/co.21.1769.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
7. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology*. 2011;152(7):2546–51. doi: 10.1210/en.2011-0231.
8. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1082–6. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1098.
9. Jiang L, Zhu W, Streicher K, Morehouse C, Brohawn P, Ge X, Dong Z, Yin X, Zhu G, Gu Y, Ranade K, Higgs BW, Yao Y, Huang J. Increased IR-A/IR-B ratio in non-small cell lung cancers associates with lower epithelial-mesenchymal transition signature and longer survival in squamous cell lung carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:131. doi: 10.1186/1471-2407-14-131.
10. de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(10):1049–60.
11. Balkanov AS, Gaganov LE, Polyakov PYu, Kachkov IA. Izmenenie sosudov golovnogo mozga u patsientov s glioblastomoy posle luchevoy terapii [Changes of brain vasculature in glioblastoma patients after radiation therapy]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2005;8:164–9 (in Russian).
12. Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signaling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:119–26.
13. Arnold S, de Araújo GW, Beyer C. Gender-specific regulation of mitochondrial fusion and fission gene transcription and viability of cortical astrocytes by steroid hormones. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):289–300. doi: 10.1677/JME-08-0085.

The change of blood insulin level in patients with brain glioblastoma during adjuvant radiation therapy

Balkanov A.S. • Molchanova G.S. • Petrushkina N.N. • Rybolovlev A.V.

Aim: To analyse the level of insulin oversecretion in patients with glioblastoma, which during adjuvant radiation therapy (aLT) received dexamethasone at daily doses of 4 or 8 mg.

Materials and methods: The study included 81 patients with brain glioblastoma. Dexamethasone 4 mg was administered intramuscularly for 6–7 weeks (duration of aLT) to 66 patients who had not been previously treated with dexamethasone (group 1). In group 2, 15 patients received dexamethasone at daily dose of 8 mg i.m. for 6 to 7 weeks before aLT, whereas during aLT, their daily dose of dexamethasone was reduced to 4 mg. Levels of C-peptide, insulin and cortisol were studied at one day before and one day after completion of adjuvant radiation therapy.

Results: Patients from group 1 showed a significant increase of blood insulin (from 64.2 ± 40.9 to 105.2 ± 124.9 pmol/l, $p < 0.05$) and C-peptide (from 2.3 ± 1.0 to 3.2 ± 1.3 ng/ml, $p < 0.05$) within their reference ranges, as well as a significant

decrease in blood cortisol (from 513.1 ± 163.6 to 82.7 ± 114.7 nmol/l, $p < 0.001$) at 6 to 7 weeks after dexamethasone administration at daily dose of 4 mg. Increase of daily dexamethasone dose from 4 to 8 mg did not lead to a substantial increase in blood insulin and C-peptide levels, but the level of C-peptide in group 2 exceeded its upper normal limit (3.8 ± 1.2 ng/ml). After reduction of dexamethasone dose in group 2 from 8 to 4 mg, there were no major changes in insulin and C-peptide levels, whereas the level of blood cortisol in these patients continued to decline (to 33.7 ± 13.4 nmol/l, $p < 0.05$).

Conclusion: The use of dexamethasone at a daily dose of 4 to 8 mg in glioblastoma patients during adjuvant radiation therapy led to oversecretion of pancreatic insulin, which is most likely a consequence of insulin resistance.

Key words: glioblastoma, insulin resistance, dexamethasone, C-peptide, insulin, radiation therapy.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-28-34

Balkanov Andrey Sergeevich – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Molchanova Galina Semenovna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Chemistry¹

Petrushkina Natal'ya Nikolaevna – Physician, Department of Radiology¹

Rybolovlev Artem Vadimovich – Research Fellow, Department of Radiology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое значение хромогранина А при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта

Любимова Н.В. • Томс М.Г. • Чурикова Т.К. • Харитиди Т.Ю.

Актуальность. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, характеризующихся гиперсекрецией биологически активных веществ, проявляющейся в виде своеобразных синдромов и определяющей клиническое течение болезни. Наиболее часто встречаются НЭО желудочно-кишечного тракта. Обязательным маркером биохимического обследования больных НЭО является хромогранин А (ХгА).

Цель – изучение значимости ХгА в диагностике и мониторинге НЭО желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы. Сравнительное исследование ХгА выполнено в плазме крови 146 больных НЭО желудочно-кишечного тракта и 66 практически здоровых мужчин и женщин с использованием стандартизованного иммуноферментного

метода в плашечном формате на основе тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako A/S, Дания).

Результаты. Уровни ХгА при всех локализациях НЭО (поджелудочная железа, желудок, тонкая и толстая кишка) высоко достоверно ($p < 0,000001$) превышали соответствующий показатель контроля. Для больных НЭО характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальная концентрация маркера зафиксирована в группе больных НЭО желудка (102 000 Ед/л). Наиболее высокие медианы ХгА выявлены при НЭО тонкой кишки (183,9 Ед/л), толстой кишки (148,4 Ед/л) и поджелудочной железы (135,9 Ед/л). Установлена зависимость секреции ХгА от распространенности и активности НЭО, которая была максимальной у больных с наличием метастазов в печени (медиана 395 Ед/л) и при карциноидном синдроме (медиана 352 Ед/л). Оценку клинической

значимости ХгА как маркера НЭО проводили с учетом порогового уровня, рассчитанного по результатам его определения в контрольной группе (33 Ед/л). Продемонстрирована высокая диагностическая чувствительность ХгА, которая в целом по группе больных НЭО составила 85,8% при специфичности 98,5%.

Заключение. Полученные данные подтверждают высокую эффективность ХгА как маркера НЭО, определение которого способствует повышению точности диагностики и оценки распространенности опухолей нейроэндокринной природы.

Ключевые слова: хромогранин А, биохимический маркер, нейроэндокринная опухоль, диагностика.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-35-39

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, характеризующихся способностью вырабатывать биологически активные вещества, гиперсекреция которых проявляется в виде своеобразных синдромов и обуславливает клиническое течение болезни. Среди широкого спектра этого типа опухолей наиболее часто встречаются НЭО желудочно-кишечного тракта, включая поджелудочную железу, тонкую и толстую кишку, желудок [1]. Современная лабораторная диагностика НЭО основывается на исследовании продуцируемых опухолевыми клетками соединений (пептиды, амины, гормоны) в различных видах биологического материала [2, 3, 4]. Существенную помощь в постановке диагноза

и последующем мониторинге эффективности лечения НЭО оказывает определение циркулирующих маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи.

Необходимо отметить в группе общих маркеров особое место хромогранина А (ХгА), обладающего в отличие от других маркеров наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. ХгА относится к большому семейству растворимых высокомолекулярных кислых белков, экспрессирующихся нейроэндокринными клетками, а также нейронами центральной и периферической нервной системы и ассоциированных с процессом клеточной секреции [5, 6, 7, 8]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным



опухолям (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) ХгА считают обязательным маркером биохимического обследования больных в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО [3, 4]. Однако данные литературы по диагностической эффективности ХгА неоднозначны. Это может быть связано с использованием различных тест-систем, разработанных на основе моно- или поликлональных антител с разной аналитической чувствительностью и специфичностью. Как отмечалось нами ранее, проблема стандартизации метода определения ХгА до сих пор не решена, что приводит к вариабельности получаемых результатов, а также расхождению данных по диагностической чувствительности и специфичности маркера [9]. Кроме того, многие работы выполнены на небольших разнородных по составу группах пациентов, что делает невозможным проведение сравнительного анализа с учетом типа и клинических характеристик НЭО.

В этом аспекте представляется актуальным исследование ХгА на репрезентативной группе больных НЭО желудочно-кишечного тракта при его определении с использованием набора DAKO Chromogranin A ELISA kit, который зарекомендовал себя в качестве чувствительной, хорошо стандартизированной и стабильной тест-системы.

Цель настоящего исследования – изучение значимости ХгА в диагностике и мониторинге НЭО желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

В исследование включены 146 больных НЭО желудочно-кишечного тракта (48 мужчин, 98 женщин) в возрасте от 18 до 84 лет (медиана 56 лет), которые получали лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2006 по 2014 г. Наиболее многочисленную группу составили 60 (41,1%) больных НЭО поджелудочной железы. Тридцать три (22,6%) и 32 (21,9%) пациента были включены с диагнозом НЭО желудка и тонкой кишки соответственно. Наименьшую группу составили пациенты с НЭО толстой кишки – 21 (14,4%). Частота обнаружения метастазов в печени в общей группе больных НЭО составила 69,2%. Карциноидный синдром диагностирован у 53,4% больных. В группу контроля вошли 66 практически здоровых человек (16 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 17 до 84 лет (медиана 53 года).

Взятие крови проводили из локтевой вены утром натощак. В связи с возможным усилением секреции ХгА на фоне приема препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, пациентам рекомендовали отменить прием ингибиторов

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Томс Марина Геннадиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹

Чурикова Татьяна Константиновна – клинический ординатор, лаборатория клинической биохимии¹

Харитиди Татьяна Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹

протонной помпы за 7–10 дней и антагонистов H₂-рецепторов гистамина за 2–3 дня до анализа [7, 8]. Определение ХгА в плазме крови проводили стандартизованным иммуноферментным методом в плащечном формате при использовании тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako A/S, Дания) на основе двух поликлональных антител к С-концевому фрагменту человеческого ХгА с молекулярной массой 23 кДа.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 8 (Statsoft, США). Для сравнения количественных характеристик в группах применялся дисперсионный анализ, достоверность различий определялась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с результатами сравнительного анализа, представленными в табл. 1, уровни ХгА в плазме крови больных НЭО желудочно-кишечного тракта высоко достоверно ($p < 0,000001$) превышали соответствующий показатель у практически здоровых мужчин и женщин. В контрольной группе медиана ХгА составила 15,3 Ед/л при вариабельности от 2,8 до 47 Ед/л. Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальный уровень (102 000 Ед/л) был зафиксирован в группе больных НЭО желудка. Наиболее высокие медианы ХгА выявлены при НЭО тонкой кишки (183,9 Ед/л), толстой кишки (148,4 Ед/л) и поджелудочной железы (135,9 Ед/л).

Оценку диагностической значимости ХгА проводили с учетом порогового уровня 33 Ед/л, который был рассчитан по результатам определения гликопротеина в контрольной группе и соответствовал среднему значению и двум стандартным отклонениям, что обеспечивало специфичность 98,5%. Как следует из данных, представленных в табл. 2, в общей группе больных НЭО диагностическая чувствительность составила 85,8%, при этом она достигала максимума при НЭО поджелудочной железы (92,8%) и тонкой кишки (87,5%).

Зависимость секреции ХгА от распространенности и активности НЭО была подтверждена при сравнительном анализе результатов определения ХгА в плазме крови больных с наличием и отсутствием метастазов в печени и карциноидного синдрома (рис. 1). Медиана ХгА при метастатическом поражении печени более чем в 9 раз превышала показатель у пациентов без поражения печени ($p < 0,0046$). При этом медианы в обеих подгруппах

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация



Таблица 1. Уровень ХгА в плазме крови больных НЭО желудочно-кишечного тракта и практически здоровых людей, Ед/л

Группа больных	Число наблюдений	Медиана, квартили	Среднее ± стандартное отклонение, интервалы
Общая группа НЭО*	146	168,4 (55,6–668,2)	1215,5 ± 7040,7 (7,3–102 000)
НЭО желудка*	33	59,1 (39,4–434,4)	3677,5 ± 17710 (7,3–102 000)
НЭО поджелудочной железы*	60	135,9 (53,9–616,6)	568,9 ± 974,9 (16,9–5828,1)
НЭО тонкой кишки*	32	183,9 (83,6–534,6)	395,7 ± 751,5 (10,8–1848,0)
НЭО толстой кишки*	21	148,4 (101,7–426,6)	529,4 ± 751,5 (14,6–2743,4)
Контрольная группа	66	15,3 (9,8–19,4)	15,6 ± 8,4 (2,8–47,2)

НЭО – нейроэндокринные опухоли

*Различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой, $p = 0,000001$

пациентов были статистически значимо выше по отношению к показателю группы практически здоровых мужчин и женщин ($p < 0,000001$). Кроме того, медиана ХгА была также существенно (более чем вчетверо) повышена у больных с карциноидным синдромом по сравнению с подгруппой больных без клинических признаков карциноидного синдрома ($p < 0,000008$). В обеих подгруппах медианы были достоверно выше по отношению к показателю группы контроля ($p < 0,000001$).

Эта зависимость прослеживалась также при анализе диагностической чувствительности

Таблица 2. Диагностическая чувствительность ХгА в группах больных НЭО

Группа больных	Число наблюдений	Чувствительность, %
Общая группа	146	85,8
НЭО желудка	33	84,9
НЭО поджелудочной железы	60	92,9
НЭО тонкой кишки	32	87,5
НЭО толстой кишки	21	66,7
Больные с метастазами в печени	101	93,6
Больные без метастазов в печени	45	63,2
Больные с карциноидным синдромом	78	92,9
Больные без карциноидного синдрома	68	77,6

НЭО – нейроэндокринные опухоли

в подгруппах больных НЭО с метастатическим поражением печени и клиническими проявлениями карциноидного синдрома, при которых она была максимально высокой (93,6 и 92,9%). У пациентов без соответствующих клинических признаков частота показателей ХгА, превышавших пороговый уровень, была ниже (см. табл. 2). В то же время достаточно высокая частота гиперсекреции ХгА у пациентов без метастазов в печени (63,2%) и клинических признаков карциноидного синдрома (77,6%) свидетельствует о возможности его использования в диагностических целях независимо от распространенности и активности опухолевого процесса.

Значение ХгА в мониторинге опухолевого процесса было оценено по результатам его определения в плазме крови 51 больного НЭО желудочно-кишечного тракта. Сравнялись концентрации ХгА до лечения и в динамике на фоне лечения аналогами соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-депо, Октреотид-лонг) в дозировках 20–40 мг 1 раз в месяц (на протяжении от 3 до 64 месяцев). Продолжительность биотерапии в среднем составила 15,9 ± 16 месяцев. Предшествующая терапия включала хирургическое вмешательство (15 больных), химиотерапию по схемам EP, XELOX (5 пациентов), а также комбинированное лечение – хирургическое вмешательство в комплексе с химиотерапией по указанным выше схемам (7 пациентов); 24 пациента не получали предшествующего лечения. Общая прослеженность пациентов составила в среднем 19,2 ± 21 месяц. В группе пациентов с прогрессированием заболевания уровни ХгА до и после лечения не показали достоверных различий ($p > 0,05$). В то же время у пациентов со стабилизацией на фоне лечения аналогами соматостатина было выявлено статистически значимое снижение уровней ХгА по сравнению с базальными уровнями маркера ($p = 0,015$) и его уровнями до начала биотерапии ($p = 0,048$). При этом между базальными уровнями ХгА и уровнями маркера до начала терапии аналогами соматостатина достоверных различий не было (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования ХгА для оценки эффективности биотерапии НЭО желудочно-кишечного тракта.

Выявленные нами закономерности в целом соответствуют данным литературы. По сведениям разных авторов, ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), бронхолегочной системы (70%), при этом

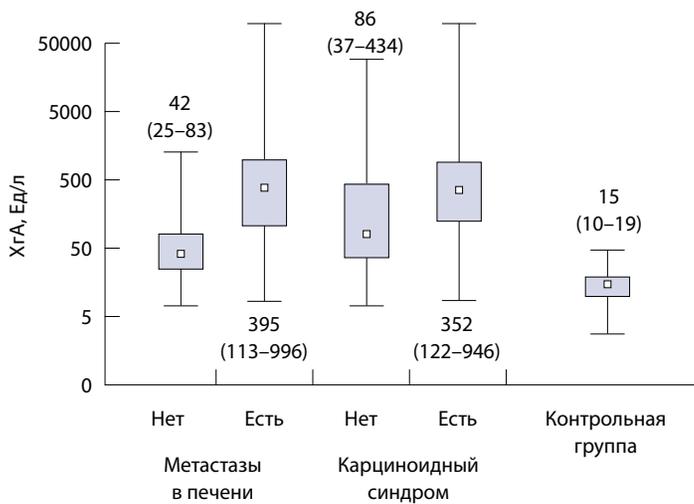


Рис. 1. Зависимость уровней хромогранина А (ХгА) от клинических характеристик НЭО; данные представлены в виде медианы (квартили)

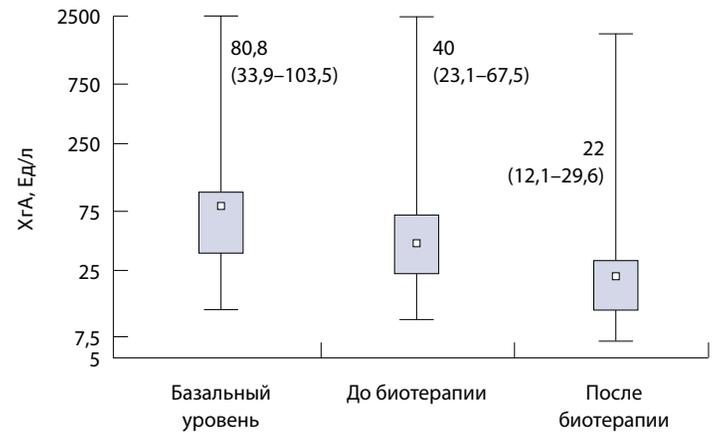


Рис. 2. Уровни хромогранина А (ХгА) у пациентов со стабилизацией заболевания на фоне биотерапии; данные представлены в виде медианы (квартили)

в различных исследованиях выявлена зависимость показателей ХгА от распространенности процесса [3, 4, 10, 11]. Вместе с тем важное клиническое значение определения ХгА доказано в группе больных с нефункционирующими опухолями поджелудочной железы. При этом у 72% больных в отсутствие клинической симптоматики наблюдали умеренное или выраженное повышение секреции ХгА, что свидетельствовало о возможности использования этого гликопротеина в качестве независимого маркера НЭО [12]. В соответствии с полученными нами данными, усиление секреции ХгА у большинства (77,6%) пациентов без клинических

признаков карциноидного синдрома подтверждает возможность использования этого маркера в диагностических целях при нефункционирующих НЭО.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности в качестве маркера НЭО желудочно-кишечного тракта ХгА, регулярное исследование которого способствует повышению точности диагностики, а также оценки распространенности и эффективности терапии опухолей нейроэндокринной природы. ©

Литература

- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
- Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
- Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
- Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:21–38.
- Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol.* 2003;14(1):3–23.
- Louthan O. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
- Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
- Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014;12(1):48–58.
- Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967–73.
- Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
- Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4–5):510–9. doi: 10.1159/000152000.



References

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
2. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
3. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
4. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
5. Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:21–38.
6. Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol.* 2003;14(1):3–23.
7. Louthan O. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
8. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
9. Lyubimova NV, Kushlinskii NE. Biokhimicheskie markery neuroendokrinykh opukholye [Biochemical markers of neuroendocrine tumors]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2014;12(1):48–58 (in Russian).
10. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1967–73.
11. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
12. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4–5):510–9. doi: 10.1159/000152000.

Clinical value of chromogranin A in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Lyubimova N.V. • Toms M.G. • Churikova T.K. • Kharitidi T.Yu.

Background: Neuroendocrine tumors (NET) is a heterogeneous group of neoplasms characterized by hypersecretion of biologically active substances that manifests by specific syndromes and determines the clinical course of the disease. The most common NET types are those of gastrointestinal tract. The obligatory biochemical marker used in the examination of NET patients is chromogranin A (CgA).

Aim: Evaluation of the CgA value for diagnostics and monitoring of gastrointestinal NETs.

Materials and methods: A comparative study of plasma CgA levels was performed in 146 patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and 66 healthy individuals using the enzyme immunoassay "Chromogranin A ELISA kit" (Dako A/S, Denmark).

Results: CgA levels were significantly higher in patients with NETs of all localizations, such as pancreas, stomach, gut, small and large bowel, than in the healthy subjects ($p < 0.000001$). In NET patients, CgA secretion was highly variable, with the highest

value in the group of patients with gastric NETs (102000 U/l). The highest CgA medians were detected in patients with small intestinal (183.9 U/l), colon (148.4 U/l) and pancreatic (135.9 U/l) NETs. There was an association between CgA secretion and extension or activity of NETs, with the highest median values in patients with hepatic metastases (395 U/l) and those with carcinoid syndrome (352 U/l). The clinical significance of CgA as a NET marker was assessed using the cut-off value of 33 U/l, calculated according to the results in the control group. Overall diagnostic sensitivity of CgA in NET patients was high (85.8%) with a specificity of 98.5%.

Conclusion: The results obtained confirm a high sensitivity of CgA as a NET marker whose determination helps to improve accuracy of diagnostics and to assess NET prevalence.

Key words: chromogranin A, biochemical marker, neuroendocrine tumors, diagnostics.

Lyubimova Nina Vasil'evna – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Post-graduate Education²
 ✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69.
 E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Toms Marina Gennadievna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Churikova Tat'yana Konstantinovna – Postgraduate Resident, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Kharitidi Tat'yana Yur'evna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation



Отдаленные результаты лечения больных саркомами костей с учетом содержания металлопротеиназ в сыворотке крови

Бабкина И.В. • Бондарев А.В. • Щупак М.Ю. • Булычева И.В. • Соловьев Ю.Н. • Махсон А.Н. • Алиев М.Д. • Кушлинский Н.Е.

Бабкина Ирина Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 69.
E-mail: docbabkina@rambler.ru

Бондарев Александр Викторович – хирург-онколог, 3-е хирургическое отделение²

Щупак Михаил Юрьевич – хирург-онколог, заведующий 3-м хирургическим отделением²

Булычева Ирина Владиславовна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, отдел патологической анатомии опухолей человека¹

Соловьев Юрий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотр., отдел патологической анатомии опухолей человека¹

Махсон Анатолий Нахимович – д-р мед. наук, профессор, главный врач²

Алиев Мамед Джавадович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом общей онкологии¹

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² Московская городская онкологическая больница № 62; 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27, Российская Федерация

Актуальность. Саркомы костей – чрезвычайно злокачественные опухоли, склонные к быстрому гематогенному метастазированию. Изучение экспрессии опухолями биологически активных веществ актуально не только для поиска новых потенциальных мишеней химиотерапии, но и в оценке прогноза заболевания.

Цель – сравнительное изучение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП)-2, -7, -9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей для выявления их возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли и прогнозом заболевания.

Материал и методы. Проведено сравнительное изучение содержания ММП-2, -7, -9 и ТИМП-1 в сыворотке крови 54 больных первичными опухолями костей (злокачественные опухоли отмечены у 45 пациентов: типичная остеосаркома (n=21), периостальная остеосаркома (n=4), саркома Юинга (n=11), первичная хондросаркома (n=6), недифференцированная плеоморфная саркома (n=3); пограничные – гигантоклеточная опухоль кости – у 9) и 26 условно здоровых людей иммуноферментным методом с помощью реактивов “Biosource” (США) для ТИМП-1 и “R&D” (США) для ММП-2, ММП-7, ММП-9.

Результаты. Уровни ТИМП-1 при типичной остеосаркоме и периостальной остеосаркоме были достоверно выше, чем у практически здоровых людей (p=0,038 и p=0,007 соответственно). Содержание ММП-9 при злокачественных

опухолях костей было достоверно ниже, чем у практически здоровых людей (p<0,05). Выявлена прямая корреляция между содержанием ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови при типичной остеосаркоме, периостальной остеосаркоме и саркоме Юинга (r=0,37, p=0,024). Достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости при саркомах костей, в частности, при остеосаркоме, с учетом содержания ТИМП-1 и ММП-2, -7, -9 в сыворотке крови не выявлено. Однако при остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость при содержании ММП-2 > 160 нг/мл в сыворотке крови была в 1,6 раза выше, чем при более низких значениях ММП-2, а при ММП-9 < 377 нг/мл – в 1,4 раза выше, чем при ММП-9 > 377 нг/мл. Минимальные показатели общей 5-летней выживаемости (33%) выявлены у пациентов с уровнями протеиназ ММП-2 < 160 нг/мл и ММП-9 > 377 нг/мл.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что экспрессия ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 может иметь связь с патогенетическими изменениями, связанными с ростом и метастазированием сарком костей, в частности, остеосаркомы, и может служить предметом дальнейших исследований по определению уровней этих показателей и их значения в прогнозе злокачественных новообразований костей.

Ключевые слова: ТИМП-1, ММП-2, ММП-7, ММП-9, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-40-45



Саркомы костей – чрезвычайно злокачественные опухоли, склонные к быстрому гематогенному метастазированию. Общая 2-летняя выживаемость больных остеосаркомой при лечении с использованием только хирургического метода и лучевой терапии составляет 15–20% [1]. Патогенез опухолей костей до конца не изучен и заметного прогресса при использовании таргетной терапии этих заболеваний пока не отмечено. Именно поэтому изучение экспрессии биологически активных веществ клетками опухолей костей очень актуально не только для поиска новых потенциальных мишеней химиотерапии, но и в оценке прогноза заболевания.

Известно, что в механизмах инвазии и метастазирования опухолей активное участие принимают протеолитические ферменты, среди которых и матриксные металлопротеиназы (ММП) [2, 3]. В норме продукция ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) уравновешена. Во время роста новообразований равновесие может быть нарушено, в результате чего происходит повышение синтеза ММП клетками опухоли. Исследования показали, что в одной из самых распространенных опухолей костей – остеосаркоме – имеет место гиперэкспрессия металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9), известной в качестве мишени для химиотерапии при других злокачественных новообразованиях [4]. Отмечена корреляционная связь между содержанием ММП-9 в опухоли и активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови [5] и между содержанием ММП-9 в опухоли и прогнозом заболевания [6, 7]. В ткани остеосаркомы также обнаружены ММП-2, -8, -13, -26 и ТИМП-1 [8, 9].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение содержания ММП-2, -7, -9 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей для выявления их возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли и прогнозом заболевания.

Материал и методы

Обследовали 54 больных опухолями костей (мужчин было 29, женщин – 25) в возрасте от 14 до 59 лет и 26 практически здоровых людей (мужчин – 14, женщин – 12) соответствующего возраста. У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли. Злокачественные опухоли диагностированы у 45 (84%) больных, в том числе типичная остеосаркома – у 21 (47%), саркома

Юинга – 11 (24%), первичная хондросаркома – 6 (13%), периостальная остеосаркома – 4 (9%), недифференцированная плеоморфная саркома – 3 (7%). Пограничная опухоль – гигантоклеточная опухоль кости – выявлена у 9 (16%) пациентов.

У 48 пациентов опухоль локализовалась в трубчатых костях, у 6 – в плоских. Следует отметить, что остеосаркома выявлена только в трубчатых костях.

У 28 больных удалось определить размер первичной опухоли, в связи с чем пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включили 12 больных с опухолями кости, максимальный размер которых был равен 8 см или меньше, во 2-ю – 16 больных с максимальным размером опухоли, превышающим 8 см.

Концентрацию ТИМП-1 определяли в образцах сыворотки крови до лечения натошак иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы “Biosource” (США), ММП-2, ММП-7, ММП-9 – фирмы “R&D” (США) при использовании автоматического ридера Elx 800 (“Biotek Instruments Inc.”, США).

Результаты и обсуждение

ММП-2, ММП-7, ММП-9 и ТИМП-1 обнаружили в сыворотке крови всех обследованных практически здоровых людей и больных опухолями костей (табл. 1).

Уровни ТИМП-1 у практически здоровых людей были в пределах 352–571 нг/мл (медиана – 436 нг/мл), при типичной остеосаркоме – 369–701 нг/мл (медиана – 484 нг/мл), при периостальной остеосаркоме – 571–637 нг/мл (медиана – 609 нг/мл), при хондросаркоме – 294–569 нг/мл (медиана – 455 нг/мл), при саркоме Юинга – 357–662 нг/мл (медиана – 486 нг/мл), при гигантоклеточной опухоли кости – 339–702 нг/мл (медиана – 457 нг/мл), при недифференцированной плеоморфной саркоме – 367–785 нг/мл (медиана – 584 нг/мл). Достоверные различия получены только при сравнении содержания ТИМП-1 в сыворотке крови у практически здоровых людей и больных остеосаркомой ($p=0,038$) и периостальной остеосаркомой ($p=0,007$).

Различий в содержании ТИМП-1 в сыворотке крови с учетом пола, возраста, локализации и размера первичной опухоли не обнаружили.

Тридцать семь больных злокачественными опухолями костей, у которых определяли ТИМП-1 до начала лечения, были под нашим наблюдением от 6 до 110 месяцев. За период наблюдения 14 (38%) пациентов умерли, 23 (62%) – живы. Нами проведен анализ общей выживаемости

**Таблица 1.** Матриксные металлопротеиназы и ТИМП-1 в сыворотке крови больных первичными злокачественными опухолями костей и у практически здоровых людей

Обследованные группы	Количество пациентов, абс.	ТИМП-1, нг/мл	ММП-2, нг/мл	ММП-7, нг/мл	ММП-9, нг/мл
Практически здоровые люди	26	436 (352–571) ¹	196 (144–318)	2,35 (1,07–5,1)	501 (92–915) ⁶
Опухоли костей	54	490 (295–785)	160 (92–262)	2,95 (1,2–8,17)	377 (169–1057) ⁷
типичная остеосаркома	21	484 (369–701) ²	158 (92–243)	2,94 (1,75–5,56)	372 (210–1057)
периостальная остеосаркома	4	609 (571–637) ³	149 (130–193)	2,88 (2,16–8,18)	552 (495–593) ⁸
саркома Юинга	11	486 (357–662)	161 (116–203) ⁵	2,62 (1,2–4,49)	378 (221–558)
хондросаркома	6	455 (294–569)	168 (117–262)	3,32 (1,79–6,15)	311 (169–428) ⁹
недифференцированная плеоморфная саркома	3	584 (367–785)	149 (142–178)	2,97 (2,24–3,98)	435 (283–491)
гигантоклеточная опухоль кости	9	457 (339–702)	159 (117–241) ⁴	3,41 (2,21–5,97)	377 (259–612)

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний

Различия статистически значимы: $p_{1vs2} < 0,05$, $p_{1vs3} < 0,05$, $p_{4vs5} < 0,05$, $p_{6vs7} < 0,05$, $p_{8vs9} < 0,05$

этих пациентов с учетом содержания ТИМП-1 в сыворотке крови (табл. 2). Пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю включили 18 больных с уровнями ТИМП-1 ниже значения медианы по группе (490 нг/мл), во 2-ю – выше значения медианы ($n = 19$). В 1-й группе за период наблюдения умерли 6 (33%) больных, живы – 12 (67%), во 2-й умерли 8 (42%) пациентов, живы – 11 (58%). У пациентов 1-й группы общая 5-летняя выживаемость составила 61%, у больных 2-й группы (с содержанием ТИМП-1 > 490 нг/мл) – 53%. В связи с небольшим числом наблюдений провести анализ выживаемости с учетом гистологического строения опухоли оказалось возможным только при остеосаркоме. Под наблюдением были 19 пациентов: в 1-й группе (ТИМП-1 < 490 нг/мл) – 10, во 2-й (ТИМП-1 > 490 нг/мл) – 9. За время наблюдения в 1-й группе умерли 3 (30%) больных, 7 (70%) – живы, во 2-й группе умерли 4 (44%), 5 (56%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме была такой же, как и в общей группе, и составила 61% при ТИМП-1 < 490 нг/мл и 53% при ТИМП-1 > 490 нг/мл. Таким образом, достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости при саркомах костей, в частности, при остеосаркоме, с учетом содержания ТИМП-1 в сыворотке крови не выявлено.

Содержание ММП-2 в сыворотке крови практически здоровых людей было в пределах

144–318 нг/мл (медиана – 196 нг/мл), при типичной остеосаркоме – 92–243 нг/мл (медиана – 158 нг/мл), периостальной остеосаркоме – 130–193 нг/мл (медиана – 149 нг/мл), хондросаркоме – 117–262 нг/мл (медиана – 168 нг/мл), саркоме Юинга – 116–203 нг/мл (медиана – 161 нг/мл), гигантоклеточной опухоли кости – 117–241 нг/мл (медиана – 159 нг/мл), недифференцированной плеоморфной саркоме – 142–178 нг/мл (медиана – 149 нг/мл). Достоверных различий в содержании ММП-2 в сыворотке крови у практически здоровых людей и больных опухолями костей, а также при сравнении значений с учетом гистологического строения опухоли не выявлено.

В общей группе больных медиана содержания ММП-2 в сыворотке крови составила 160 нг/мл. Тридцать девять больных саркомами костей, у которых определяли ММП-2 до начала лечения, были под нашим наблюдением от 6 до 110 месяцев. За период наблюдения 15 (38%) пациентов умерли, 24 (62%) – живы. По медиане ММП-2 пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включили 19 больных с уровнем ММП-2 < 160 нг/мл, во 2-ю – 20 пациентов при уровне ММП-2 > 160 нг/мл. В 1-й группе за период наблюдения умерли 10 (53%) больных, живы – 9 (47%), во 2-й умерли 5 (25%) пациентов, живы – 15 (75%). У пациентов 1-й группы общая 5-летняя выживаемость составила 48%, у больных

**Таблица 2.** Показатели общей 5-летней выживаемости больных саркомами костей с учетом уровней ТИМП-1, ММП-2, -7, -9

Показатель, нг/мл	Саркомы костей		Остеосаркома	
	количество пациентов, абс.	общая кумулятивная выживаемость, %	количество пациентов, абс.	общая кумулятивная выживаемость, %
ТИМП-1				
< 490	18	61	10	61
> 490	19	53	9	53
ММП-2				
< 160	19	48	10	44
> 160	20	71	9	71
ММП-7				
< 2,95	20	58	9	55
> 2,95	19	62	10	57
ММП-9				
< 337	17	60	8	69
> 337	22	60	11	51

2-й группы – 71%. Из 19 пациентов с остеосаркомой в 1-й группе (ММП-2 < 160 нг/мл) оказалось 10 пациентов, во 2-й (ММП-2 > 160 нг/мл) – 9. За время наблюдения в 1-й группе умерли 5 (50%) больных, 5 (50%) – живы, во 2-й группе умерли 2 (22%), 7 (78%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме в случае ММП-2 < 160 нг/мл была несколько ниже, чем в общей группе, – 44%, а при ММП-2 > 160 нг/мл такой же, как в общей группе, – 71%. Таким образом, у пациентов с саркомами костей общая 5-летняя выживаемость при содержании ММП-2 > 160 нг/мл в сыворотке крови была в 1,5, а при остеосаркоме в 1,6 раза выше, чем при более низких значениях ММП-2.

Уровни ММП-7 в сыворотке крови практически здоровых людей были в пределах 1,07–5,1 нг/мл (медиана – 2,35 нг/мл), при типичной остеосаркоме – 1,75–5,56 нг/мл (медиана – 2,94 нг/мл), периостальной остеосаркоме – 2,16–8,18 нг/мл (медиана – 2,88 нг/мл), хондросаркоме – 1,79–6,15 нг/мл (медиана – 3,32 нг/мл), саркоме Юинга – 1,2–4,49 нг/мл (медиана – 2,62 нг/мл), гигантоклеточной опухоли кости – 2,21–5,97 нг/мл (медиана – 3,41 нг/мл), недифференцированной

плеоморфной саркоме – 2,24–3,98 нг/мл (медиана – 2,97 нг/мл). Достоверных различий в содержании ММП-7 в сыворотке крови у практически здоровых людей и больных опухолями костей не выявлено. При сравнении значений с учетом гистологического строения опухоли статистически значимые различия отмечены только при сравнении содержания ММП-7 в сыворотке крови пациентов с гигантоклеточной опухолью кости и саркомой Юинга ($p = 0,046$).

В общей группе больных медиана содержания ММП-7 в сыворотке крови составила 2,95 нг/мл. По медиане ММП-7 пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю включили 20 больных с уровнями ММП-7 < 2,95 нг/мл, во 2-ю – 19 пациентов с ММП-7 > 2,95 нг/мл. В 1-й группе за период наблюдения умерли 7 (35%) больных, живы – 13 (65%), во 2-й умерли 8 (42%) пациентов, живы – 11 (58%). У пациентов 1-й группы общая 5-летняя выживаемость составила 58%, у больных 2-й группы (с содержанием ММП-7 > 2,95 нг/мл) – 62%. Из 19 пациентов с остеосаркомой в 1-й группе (ММП-7 < 2,95 нг/мл) оказалось 9 пациентов, во 2-й (ММП-7 > 2,95 нг/мл) – 10. За время

наблюдения в 1-й группе умерли 3 (33%) больных, 6 (67%) – живы, во 2-й группе умерли 4 (40%), 6 (60%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме достоверно не отличалась от показателей в общей группе и составила 55% при ММП-7 < 2,95 нг/мл и 57% при ММП-7 > 2,95 нг/мл.

Содержание ММП-9 в сыворотке крови практически здоровых людей было в пределах 92–915 нг/мл (медиана – 501 нг/мл), у больных опухолями костей – 169–1057 нг/мл (медиана – 377 нг/мл). При типичной остеосаркоме уровни протеазы были равны 210–1057 нг/мл (медиана – 372 нг/мл), периостальной остеосаркоме – 495–593 нг/мл (медиана – 552 нг/мл), хондросаркоме – 169–428 нг/мл (медиана – 311 нг/мл), саркоме Юинга – 221–558 нг/мл (медиана – 378 нг/мл), гигантоклеточной опухоли кости – 259–612 нг/мл (медиана – 377 нг/мл), недифференцированной плеоморфной саркоме – 283–491 нг/мл (медиана – 435 нг/мл). Статистический анализ показал, что у практически здоровых людей содержание ММП-9 в сыворотке крови было достоверно выше, чем у больных опухолями костей ($p < 0,05$). Кроме того, достоверные различия выявлены при сравнении содержания ММП-9 в сыворотке крови больных хондросаркомой и периостальной остеосаркомой ($p < 0,05$).

В общей группе больных медиана содержания ММП-9 в сыворотке крови составила 377 нг/мл. По медиане ММП-9 пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю включили 17 больных с уровнями ММП-9 < 377 нг/мл, во 2-ю – 22 пациента с ММП-9 > 377 нг/мл. В 1-й группе за период наблюдения умерли 7 (41%) больных, живы – 10 (59%), во 2-й умерли 8 (36%) пациентов, живы – 14 (64%). У пациентов обеих групп общая 5-летняя выживаемость составила 60%. Из 19 пациентов с остеосаркомой 1-ю группу (ММП-9 < 377 нг/мл) составили 8 больных, 2-ю (ММП-9 > 377 нг/мл) – 11. За время наблюдения в 1-й группе умерли 2 (25%) больных, 6 (75%) – живы, во 2-й группе умерли 5 (45%), 6 (55%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме с ММП-9 < 377 нг/мл составила 69%, при ММП-9 > 377 нг/мл – 51%, однако различия статистически не достоверны.

Как видно из представленных данных, у больных остеосаркомой максимальные результаты общей 5-летней выживаемости при анализе с одним из определяемых показателей получены в случае ММП-9 < 377 нг/мл (69%) и ММП-2 > 160 нг/мл (71%), а минимальные – при ММП-2 < 160 нг/мл (44%).

Дальнейшее разделение пациентов с остеосаркомой на подгруппы с учетом значений

нескольких показателей позволило установить, что у больных при значениях ММП-2 > 160 нг/мл, независимо от уровня ММП-9, общая 5-летняя выживаемость составила 71%, а при ММП-2 < 160 нг/мл и ММП-9 > 377 нг/мл – 33%.

Корреляционный анализ выявил наличие прямой достоверной зависимости между содержанием ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови при типичной остеосаркоме, периостальной остеосаркоме и саркоме Юинга ($r = 0,37$, $p = 0,024$). Анализ общей 5-летней выживаемости при остеосаркоме с учетом содержания ММП-9 и ТИМП-1 показал, что при ММП-9 < 377 нг/мл и ТИМП-1 < 490 нг/мл она была равна 71%, а при ММП-9 > 377 нг/мл и ТИМП-1 < 490 нг/мл – 53%. Определить выживаемость больных при других значениях показателей не удалось ввиду небольшого числа пациентов.

Таким образом, уровни ТИМП-1 при типичной остеосаркоме и особенно при периостальной остеосаркоме были достоверно выше, чем у практически здоровых людей, что, возможно, связано с участием ТИМП-1 в механизмах инвазии и метастазирования опухоли. Кроме того, при злокачественных опухолях костей содержание ММП-9 в сыворотке крови было достоверно ниже, чем у практически здоровых людей. Выявлена прямая корреляция между содержанием ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови при типичной остеосаркоме, периостальной остеосаркоме и саркоме Юинга. Достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости при саркомах костей, в частности, при остеосаркоме, с учетом содержания ТИМП-1 и ММП-2, -7, -9 в сыворотке крови не выявлено. Однако при остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость при содержании ММП-2 > 160 нг/мл в сыворотке крови была в 1,6 раза выше, чем при более низких значениях ММП-2, а при ММП-9 < 377 нг/мл – в 1,4 раза выше, чем при ММП-9 > 377 нг/мл. Минимальные показатели общей 5-летней выживаемости (33%) выявлены у пациентов с уровнями ММП-2 < 160 нг/мл и ММП-9 > 377 нг/мл – 33%.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что экспрессия ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 может иметь связь с патогенетическими изменениями, связанными с ростом и метастазированием сарком костей, в частности, остеосаркомы, и может служить предметом дальнейших исследований по определению уровней этих показателей и их значения в прогнозе злокачественных новообразований костей. ©



Литература (References)

1. Wu D, Chen K, Bai Y, Zhu X, Chen Z, Wang C, Zhao Y, Li M. Screening of diagnostic markers for osteosarcoma. *Mol Med Rep.* 2014;10(5):2415–20. doi: 10.3892/mmr.2014.2546.
2. Mohammed MA, Seleim MF, Abdalla MS, Sharada HM, Abdel Wahab AH. Urinary high molecular weight matrix metalloproteinases as non-invasive biomarker for detection of bladder cancer. *BMC Urol.* 2013;13:25. doi: 10.1186/1471-2490-13-25.
3. Weng Y, Cai M, Zhu J, Geng J, Zhu K, Jin X, Ding W. Matrix metalloproteinase activity in early-stage lung cancer. *Onkologie.* 2013;36(5):256–9. doi: 10.1159/000350304.
4. Kojima T, Wang X, Fujiwara K, Osaka S, Yoshida Y, Osaka E, Taniguchi M, Ueno T, Fukuda N, Soma M, Tokuhashi Y, Nagase H. Inhibition of human osteosarcoma cell migration and invasion by a gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide, targeted at the human MMP9 NF- κ B binding site. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(9):1460–5.
5. Han J, Yong B, Luo C, Tan P, Peng T, Shen J. High serum alkaline phosphatase cooperating with MMP-9 predicts metastasis and poor prognosis in patients with primary osteosarcoma in Southern China. *World J Surg Oncol.* 2012;10:37. doi: 10.1186/1477-7819-10-37.
6. Li H, Zhang K, Liu LH, Ouyang Y, Bu J, Guo HB, Xiao T. A systematic review of matrix metalloproteinase 9 as a biomarker of survival in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2014;35(6):5487–91. doi: 10.1007/s13277-014-1717-3.
7. Zhang Q, Li J, Liu F, Li Z. Comments on Li H et al. “A systematic review of matrix metalloproteinase 9 as a biomarker of survival in patients with osteosarcoma”. *Tumour Biol.* 2015;36(1):5–6. doi: 10.1007/s13277-014-2857-1.
8. Korpi JT, Hagström J, Lehtonen N, Parkkinen J, Sorsa T, Salo T, Laitinen M. Expression of matrix metalloproteinases-2, -8, -13, -26, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in human osteosarcoma. *Surg Oncol.* 2011;20(1):e18–22. doi: 10.1016/j.suronc.2010.08.004.
9. Yang SF, Lee WJ, Tan P, Tang CH, Hsiao M, Hsieh FK, Chien MH. Upregulation of miR-328 and inhibition of CREB-DNA-binding activity are critical for resveratrol-mediated suppression of matrix metalloproteinase-2 and subsequent metastatic ability in human osteosarcomas. *Oncotarget.* 2015;6(5):2736–53.

Long-term treatment results of bone sarcoma patients with consideration of serum metalloproteinase levels

Babkina I.V. • Bondarev A.V. • Shchupak M.Yu. • Boulytcheva I.V. • Soloviev Yu.N. • Makhson A.N. • Aliev M.D. • Kushlinskii N.E.

Background: Bone sarcomas are extremely malignant prone to rapid hematogenic metastasing. Evaluation of biological marker expression by the tumor is important not only for the search of new potential chemotherapy targets, but for the assessment of the disease prognosis.

Aim: A comparative evaluation of matrix metalloproteinases (MMP)-2, -7, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the serum of patients with primary bone tumors and in healthy people to identify their potential association with the histological characteristics of the tumor and the disease prognosis.

Materials and methods: A comparative study of serum MMP-2, -7, -9, and TIMP-1 levels was performed in 54 patients with primary bone tumors (malignant, 45 patients, including central osteosarcoma in 21, periosteal osteosarcoma in 4, Ewing's sarcoma in 11, primary chondrosarcoma in 6, undifferentiated pleomorphic sarcoma in 3, and borderline giant cell tumors in 9) and in 26 healthy individuals with the use of the immunoenzyme technique (Biosource, USA, for TIMP-1 and R&D, USA, for MMP-2, -7, and -9).

Results: The TIMP-1 levels in the serum of patients with central and periosteal osteosarcomas were significantly higher than in the serum of healthy controls ($p=0.038$ and $p=0.007$, respectively). The MMP-9 levels in patients with bone malignancies

were significantly lower than that in the normal controls ($p<0.05$). There was a positive correlation between serum TIMP-1 and MMP-9 levels in patients with central, periosteal and Ewing's sarcomas ($r=0.37$, $p=0.024$). No significant differences in the 5-year survival rates related to serum TIMP-1, MMP-2, -7, -9 levels were found in patients with bone sarcomas. However, in those with osteosarcoma and serum MMP-2 > 160 ng/ml, the overall 5-year survival rate was 1.6-fold higher than in those with lower MMP-2 levels, and in those with MMP-9 levels < 377 ng/ml, the 5-year survival rate was 1.4-fold higher than in patients with MMP-9 > 377 ng/ml. The worst 5-year survival (33%) was found in the patients with serum MMP-2 levels of less than 160 ng/ml and MMP-9 of more than 377 ng/ml.

Conclusion: The results obtain suggest that the expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 could be associated with pathophysiological changes related to growth and metastatic process of bone sarcomas and osteosarcoma, in particular. This area could be an object for further studies on levels of these biomarkers and their prognostic value in bone malignancies.

Key words: TIMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-40-45

Babkina Irina Valentinovna – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Clinical Biochemistry Laboratory¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: docbabkina@rambler.ru

Bondarev Aleksandr Viktorovich – Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department²

Shchupak Mikhail Yur'evich – Orthopaedic Surgeon, Head of Orthopaedic Department²

Boulytcheva Irina Vladislavovna – MD, PhD, Surgical Pathologist, Pathology Department¹

Soloviev Yuriy Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Academician RAS, Chief Research Fellow, Pathology Department¹

Makhson Anatoliy Nakhimovich – MD, PhD, Professor, Chief Surgeon²

Aliev Mamed Dzavadovich – MD, PhD, Professor, Academician RAS, Chief of Department of General Oncology¹

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Moscow Municipal Oncologic Hospital No. 62; 27 Istra poselok, p/o Stepanovskoe, Krasnogorskiy rayon, Moskovskaya oblast', 143423, Russian Federation



Пути оптимизации дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы

Балканов А.С.

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Основанием для применения дистанционной гамма-терапии (ДГТ) у пациентов с раком предстательной железы послужили данные об ее эффективности в сочетании с современными планирующими устройствами и более низкая себестоимость по сравнению с использованием линейного медицинского ускорителя.

Цель – оценить влияние применения ДГТ у пациентов с раком предстательной железы с использованием компьютерной программы 3D-планирования Амфора на показатель 5-летней выживаемости в зависимости от основных прогностических критериев эффективности лечения.

Материал и методы. В исследование включены 34 пациента с раком предстательной железы, которые получили низкодозную ДГТ в суммарной очаговой дозе 62–70 Гр. Андрогенная депривация имела место у 73,5% пациентов в течение 6–12 месяцев.

Результаты. У пациентов с исходным уровнем простатспецифического антигена в крови <20 нг/мл показатель 5-летней выживаемости

оказался наивысшим и составил 86%. Установлено, что в условиях сочетанного применения с андрогенной депривацией суммарная очаговая доза при низкодозной ДГТ (<64 Гр; ≥64 Гр) не оказывает статистически значимого влияния на показатель 5-летней выживаемости ($p=0,61$).

Заключение. Полученные нами результаты – лишь первый шаг на пути установления критериев, позволяющих выбрать способ дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы. Оптимизация определения тактики лечения на основании тщательного анализа исходных данных, в том числе о степени тяжести сопутствующей патологии, сделает использование ДГТ более обоснованным, что будет способствовать снижению себестоимости лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, 5-летняя выживаемость, себестоимость лучевой терапии, простатспецифический антиген, старческий возраст, сопутствующая патология.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-46-51



Дистанционную гамма-терапию (ДГТ) стали широко применять в онкологии с середины прошлого столетия. В 1951 г. в Канаде была введена в строй первая установка для ДГТ Eldorado A, принцип действия которой основывался на способности изотопа кобальта-60 излучать гамма-кванты. Уже в 1953 г. в США было налажено серийное производство таких установок. В 1968 г. компания Varian разработала первый компактный медицинский ускоритель Clinac 6, и к концу прошлого века при проведении дистанционной лучевой терапии линейные медицинские ускорители повсеместно вытеснили установки для ДГТ. Основным преимуществом линейных медицинских ускорителей считается возможность за счет высокой энергии пучка фотонов и использования устройств, позволяющих более точно планировать и осуществлять дистанционную лучевую терапию, увеличить суммарную дозу облучения (СОД), не опасаясь роста частоты лучевых осложнений (например, при раке предстательной железы (РПЖ) с 70 до 80–85 Гр), что и обеспечивает высокие показатели общей выживаемости [1]. Среди таких устройств следует прежде всего отметить многолепестковый коллиматор (англ. multileaf collimator) и компьютерные программы, позволяющие объемное (3D) планирование дистанционной лучевой терапии по данным исследования самой опухоли и окружающих ее тканей методом рентгеновской компьютерной томографии. Такая высокодозная дистанционная лучевая терапия получила название конформной (кДЛТ).

В последнее время снова стали появляться публикации о возможности эффективного применения ДГТ в сочетании с современными планирующими устройствами у пациентов с РПЖ [2]. Основанием для подобного рода исследований послужила более низкая стоимость ДГТ по сравнению с использованием линейных медицинских ускорителей. В этой ситуации возникает необходимость в выработке четких критериев применения каждого из вышеобозначенных видов дистанционной лучевой терапии в этой группе онкологических больных. Такой подход представляется еще более актуальным, если учесть, что очень часто в сочетании с дистанционной лучевой терапией при РПЖ используется андрогенная депривация, способная даже при применении в виде монотерапии обеспечить высокую продолжительность жизни. Разработка эффективного сочетания существующих способов дистанционной лучевой терапии и андрогенной депривации, а также использование в качестве критериев прогноза дистанционной лучевой терапии показателей,

объективно характеризующих особенности течения РПЖ у каждого конкретного пациента, по нашему мнению, могут способствовать оптимизации дистанционной лучевой терапии.

Нами предпринят сравнительный анализ 5-летней выживаемости пациентов с РПЖ, которым проводилась ДГТ с использованием компьютерной программы 3D-планирования Амфора, в зависимости от некоторых основных критериев прогноза лечения РПЖ.

Материал и методы

С 2007 по 2009 г. у 38 пациентов с диагнозом РПЖ стадии T2–3, N0–1 использовалась ДГТ в режиме классического фракционирования: разовая очаговая доза – 2 Гр, СОД – 62–70 Гр. В связи с отсутствием данных о продолжительности жизни 4 пациентов они были исключены из исследования. В результате сравнительный анализ проведен у 34 пациентов. Данные, характеризующие некоторые показатели состояния пациентов на момент начала ДГТ, представлены в таблице.

При планировании ДГТ в клинический объем мишени (Clinical Target Volume – СTV) включались вся предстательная железа и семенные пузырьки. Планируемый объем облучения (Planning Target Volume – PTV) определялся как СTV+1 см. Зона расположения подвздошных лимфатических узлов включалась в 60–80% изодозную кривую. Для планирования ДГТ использовались симулятор с томографической приставкой Акьюити фирмы «Вариан» в сочетании с компьютерной программой 3D-планирования Амфора. ДГТ осуществлялась на гамма-терапевтических установках Терабалт (Чехия) и Рокус (Россия). Коллиматор на установке Терабалт позволял создавать асимметрию поля облучения. Если исходный уровень простатспецифического антигена (ПСА) крови превышал 10 нг/мл, назначали андрогенную депривацию: использовались аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, препарат Золадекс), антиандрогены (бикалутамид, препарат Касодекс) или максимальная андрогенная блокада. Длительность андрогенной депривации составляла от 6 до 12 месяцев.

Рецидив диагностировали либо в случае двукратного увеличения уровня ПСА крови более 2 нг/мл выше наименьшего значения этого показателя, зафиксированного после завершения ДГТ и/или андрогенной депривации, либо при инструментальной визуализации метастаза.

Эффективность применения ДГТ у пациентов с РПЖ оценивали с использованием показателя 5-летней выживаемости, вычисленного

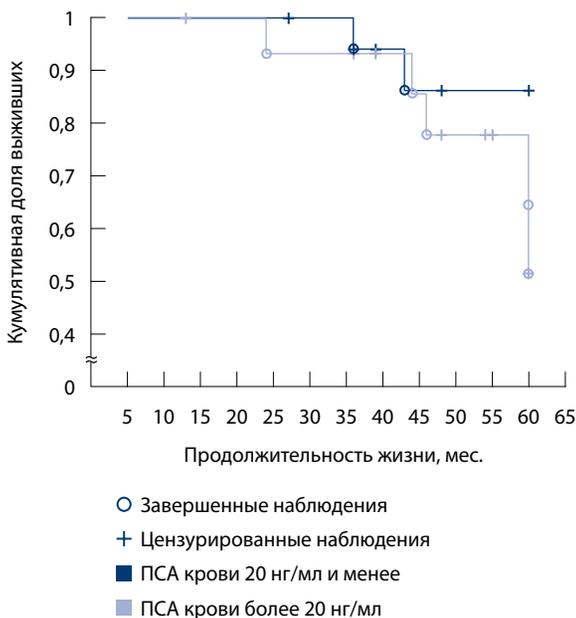


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость пациентов с РПЖ после проведения ДГТ в зависимости от исходного уровня простатспецифического антигена (ПСА) крови (оценка методом Каплана – Мейера)

по методике Каплана – Мейера. Сравнительный анализ этого показателя проводили в группах, разделенных по следующим признакам: уровень ПСА крови (<20 нг/мл, ≥20 нг/мл), применение андрогенной депривации, СОД при ДГТ (<64 Гр, ≥64 Гр).

В ходе статистического анализа использовалась программа Statistica 6.1 for Windows (StatSoft Inc., США). Разница показателей считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ 5-летней выживаемости среди пациентов с РПЖ, которым был проведен курс ДГТ, в зависимости от исходного уровня ПСА крови осуществлен в двух группах: 1-ю группу составили 17 пациентов, исходный ПСА крови у которых определялся на уровне менее 20 нг/мл, 2-ю группу – еще 17 пациентов с исходным уровнем ПСА крови, равным или превышающим 20 нг/мл. В 1-й группе 5-летняя выживаемость оказалась выше, чем во 2-й: 86 и 52% соответственно (рис. 1), однако разница была статистически не значимой ($p = 0,22$).

На следующем этапе выполнен сравнительный анализ эффективности ДГТ в зависимости от использования андрогенной депривации. Показатель 5-летней выживаемости

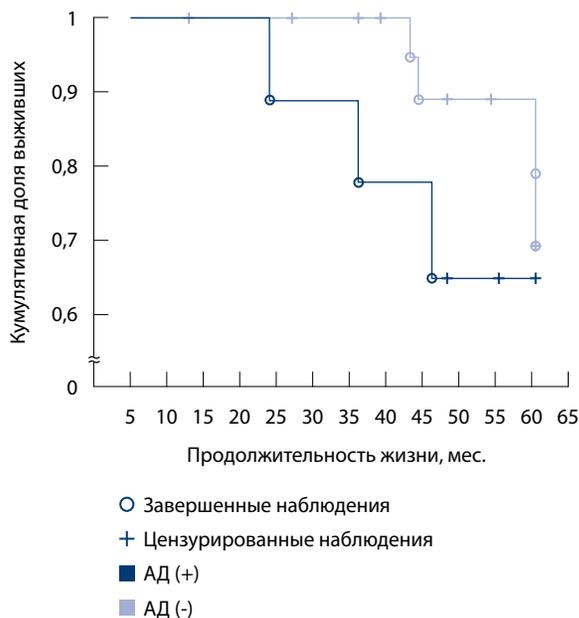


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость пациентов с РПЖ после проведения ДГТ в зависимости от применения у них андрогенной депривации (оценка методом Каплана – Мейера); АД (+) – пациенты получали андрогенную депривацию, АД (-) – пациенты не получали лечение андрогенной депривацией

у 25 пациентов с РПЖ, которые в сочетании с ДГТ получали лечение андрогенной депривацией, равнялся 65% и статистически значимо не отличался от аналогичного показателя среди 9 пациентов, андрогенная депривация у которых не применялась, – 69% ($p = 0,3$) (рис. 2).

На заключительном этапе исследования выполнен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с РПЖ в зависимости от СОД при проведении ДГТ (рис. 3). Установлено, что 5-летняя выживаемость пациентов, у которых ДГТ была завершена на СОД менее 64 Гр, была выше по сравнению с таковой у пациентов, получавших СОД 64 Гр и более: 77 и 58% соответственно, при этом межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,61$).

Обсуждение

Дистанционная лучевая терапия у пациентов с РПЖ стала широко применяться с середины 50-х гг. прошлого века в виде ДГТ до СОД 60–65 Гр. Уже первые результаты, полученные в реальной клинической практике, показали высокую эффективность этого способа лечения: 5-летняя выживаемость увеличилась до 70% [3]. Высокая частота местного рецидива после ДГТ (20%) наблюдалась только при местнораспространенной форме РПЖ [4, 5]. В начале 1980-х стало очевидно, что резкое

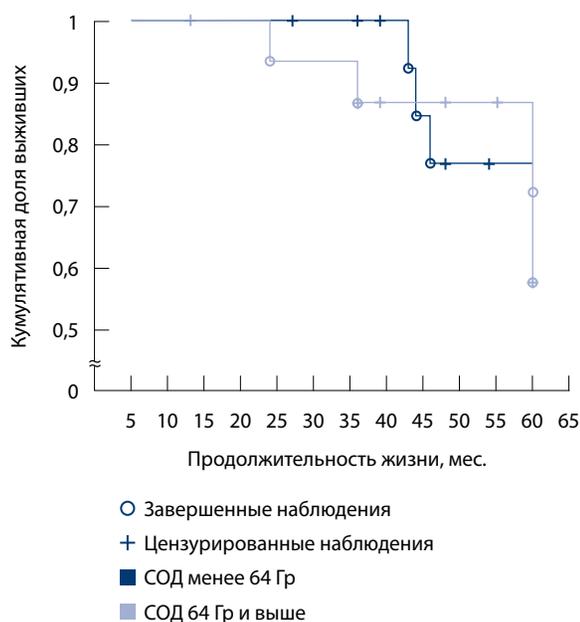


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость пациентов с РПЖ в зависимости от суммарной очаговой дозы (СОД) при проведении ДГТ (оценка методом Каплана – Мейера)

снижение вероятности местного рецидива возможно только при увеличении СОД до 70 Гр и выше [5]. Практически это удалось реализовать в 1990-х гг. после внедрения более совершенных принципов планирования и линейных медицинских ускорителей, то есть при помощи кДЛТ. Увеличение СОД в зоне РПЖ обеспечило рост 5-летней выживаемости до 84,9% [1]. В последние годы появляется все больше публикаций о применении у пациентов с РПЖ более сложных методик кДЛТ (например, с модуляцией интенсивности; Intensity Modulated Radiotherapy – IMRT) и радиохирургического способа облучения, что обеспечивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на уровне более 90% [6].

Совершенствование способов дистанционной лучевой терапии, применяемых при РПЖ, привело к росту стоимости лечения. Так, по данным зарубежных источников, в 70–80 гг. прошлого столетия стоимость дистанционной лучевой терапии при РПЖ составляла 6,75 тыс. долларов США [7]. Через 10 лет, по мере оснащения лечебных учреждений оборудованием для проведения кДЛТ, стоимость лечения возросла до 13,8 тыс. долларов США [8]. Использование новейшей методики кДЛТ – IMRT – у пациентов с РПЖ увеличило плату за лечение до 18 тыс. долларов США. Применение протонотерапии обходится еще дороже – в сумму около 32 тыс. долларов США [9]. Таким образом, увеличение 5-летней

Клинико-демографическая характеристика пациентов с РПЖ, включенных в исследование (n = 34)

Показатель	Количество пациентов, n (%)
Возраст	
средний (менее 60 лет)	8 (23,5)
пожилой (60–69 лет)	9 (26,5)
старческий (70 лет и более)	17 (50)
T опухоли	
T2	10 (29,4)
T3	23 (67,6)
T4	1 (3)
N опухоли	
N (0)	30 (88,2)
N (1)	4 (11,8)
Исходный уровень ПСА	
< 20 нг/мл	17 (50)
≥ 20 нг/мл	17 (50)
Дифференцировка аденокарциномы (по Глисон)	
< 7 баллов	7 (20,6)
7 баллов	17 (50)
> 7 баллов	10 (29,4)
АД (+)	25 (73,5)
АД (-)	9 (26,5)
СОД < 64 Гр	17 (50)
СОД ≥ 64 Гр	17 (50)

ПСА – простатспецифический антиген, АД (+) – пациенты получали андрогенную депривацию, АД (-) – пациенты не получали лечение андрогенной депривацией, СОД – суммарная очаговая доза

выживаемости при использовании у пациентов с РПЖ кДЛТ сопровождается двукратным ростом стоимости лечения по сравнению с ДГТ.

В этой связи возникает вопрос: если применение более дешевой, низкодозной ДГТ (в СОД 65–70 Гр) способно в ряде случаев обеспечить уровень, например, 5-летней выживаемости, сравнимый с таковым при использовании высокодозной кДЛТ, насколько целесообразно применение более дорогого способа дистанционной лучевой терапии? Результаты нашего исследования подтверждают необходимость переосмысления роли ДГТ при выборе тактики лечения у пациентов с РПЖ. Так, мы установили, что исходный уровень ПСА крови не оказывал статистически значимого влияния на результат лечения. При этом применение в нашем исследовании современного способа 3D-планирования при проведении ДГТ в СОД 62–70 Гр у пациентов с низким исходным уровнем ПСА крови (< 20 нг/мл) обеспечивало уровень 5-летней выживаемости в 86%. Эти результаты сопоставимы с данными зарубежных авторов,



полученными при лечении аналогичных групп пациентов с использованием кДЛТ: 5-летняя выживаемость составила 88–89% [10]. На наш взгляд, это дает основания говорить о равной эффективности двух видов дистанционной лучевой терапии; следовательно, у некоторых пациентов с низким исходным уровнем ПСА крови ДГТ можно использовать как основной способ лечения РПЖ.

По данным ряда авторов, проведение лечения пациентов с РПЖ в старческом возрасте увеличивает 5-летнюю выживаемость лишь на 6%. Причинами столь незначительного влияния самых современных способов лечения, включая кДЛТ, на выживаемость считаются высокая смертность от сопутствующей патологии, достигающая в этой возрастной категории 80%, и существенное ухудшение качества жизни в первые 5 лет после проведения лечения [11, 12].

Суммируя приведенные выше данные, можно сделать вывод о том, что пациенты с РПЖ в старческом возрасте, у которых диагностируется низкий исходный уровень ПСА крови, являются при определенных условиях кандидатами для применения у них ДГТ в сочетании с современными системами 3D-планирования. Ряд исследователей так же, как и мы, получили доказательства того, что проведение ДГТ с использованием современных систем планирования гарантирует дозное распределение в зоне предстательной железы, сравнимое с таковым при применении линейных медицинских ускорителей, а значит, может считаться эффективным способом лечения РПЖ [2, 13]. Таким образом, необходимо проводить тщательный анализ индивидуальных показателей, характеризующих течение РПЖ у каждого конкретного пациента. Результаты такого анализа должны лечь в основу оптимизации дистанционной лучевой терапии у таких пациентов.

Отсутствие в нашем исследовании статистически значимых различий в показателях 5-летней выживаемости в зависимости от СОД при проведении ДГТ представляется нам важным результатом. Похожие данные получены другими авторами: при использовании дистанционной лучевой терапии у пациентов с РПЖ в СОД, равной

68 и 78 Гр, 5-летняя выживаемость не зависела от СОД и составила 82 и 83% соответственно [14]. Считается, что в ряде случаев у пациентов с РПЖ отсутствие влияния увеличения СОД на выживаемость объясняется андрогенной депривацией, проводимой в сочетании с облучением. Так, установлено, что снижение 5-летней смертности у пациентов с РПЖ возможно только на фоне низкодозной дистанционной лучевой терапии (< 70 Гр), но в сочетании с длительным курсом андрогенной депривации, и не наблюдается при применении высокодозной (> 70 Гр) кДЛТ в качестве монотерапии [15]. В нашем исследовании большинство (73,5%) пациентов получали андрогенную депривацию, что, скорее всего, и предопределило отсутствие достоверного влияния СОД на показатели выживаемости. Стоит отметить, что при назначении андрогенной депривации пациентам, у которых планируется проведение дистанционной лучевой терапии, обязательно следует учитывать характер сопутствующей патологии. Увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости на 11% при сочетанном применении андрогенной депривации и дистанционной лучевой терапии имеет место только у пациентов без тяжелой сопутствующей патологии [16]. Другими словами, разумное сочетанное использование дистанционной лучевой терапии и андрогенной депривации, в том числе низкодозной ДГТ, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией может обеспечить высокий уровень выживаемости при РПЖ при условии резкого снижения себестоимости лечения.

Тем не менее было бы неправомерно делать однозначный вывод, что решение вопроса о выборе способа дистанционной лучевой терапии у пациентов с РПЖ найдено. Наши данные – лишь первый шаг в попытке установить критерии определения метода дистанционной лучевой терапии у таких пациентов при условии соблюдения гарантии высокого качества лечения, с одной стороны, и разумной себестоимости – с другой. Однако мы уверены: продолжение исследований в данном направлении позволит со временем оптимизировать тактику лечения пациентов с РПЖ, обосновав применение ДГТ у конкретного контингента больных. ☺

Литература / References

1. Surapaneni A, Schwartz D, Nwokedi E, Rineer J, Rotman M, Schreiber D. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 469 patients from a single institution in the era of dose escalation. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):951–6. doi: 10.4103/0973-1482.138096.
2. Joshi CP, Dhanesar S, Darko J, Kerr A, Vidyasagar PB, Schreiner LJ. Practical and clinical considerations in Cobalt-60 tomotherapy. *J Med Phys.* 2009;34(3):137–40. doi: 10.4103/0971-6203.54847.
3. Bagshaw MA, Ray GR, Pistenma DA, Castelli-ino RA, Meares EM. External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1975;36(2):723–8.
4. Cupps RE, Utz DC, Fleming TR, Carson CC, Zincke H, Myers RP. Definitive radiation therapy for prostatic carcinoma: Mayo clinic experience. *J Urol.* 1980;124(6):855–9.



5. Pilepich MV, Perez CA, Bauer W. Prognostic parameters in radiotherapeutic management of localized carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1980;124(4):485–7.
6. Mahadevan A, Bucholz R, Gaya AM, Kresl JJ, Mantz C, Minnich DJ, Muacevic A, Medbery C 3rd, Yang J, Caglar HB, Davis JN. Best of the Radiosurgery Society® Scientific Meeting 2014: stereotactic radiosurgery/stereotactic body radiotherapy treatment of extracranial and intracranial lesions. *Future Oncol*. 2014;10(15):2307–10. doi: 10.2217/fon.14.168.
7. Hanks GE, Dunlap K. A comparison of the cost of various treatment methods for early cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(10):1879–81.
8. Perez CA, Michalski J, Ballard S, Drzymala R, Kobeissi BJ, Lockett MA, Wasserman TH. Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(4):875–83.
9. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, Gross CP. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(1):25–32. doi: 10.1093/jnci/djs463.
10. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):217–22. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.
11. Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, Hamilton AS, Hunt WC, Collins MM. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am J Med*. 2006;119(5):418–25.
12. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J; National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):950–8. doi: 10.1093/jnci/djq154.
13. Fox C, Romeijn HE, Lynch B, Men C, Aleman DM, Dempsey JF. Comparative analysis of 60Co intensity-modulated radiation therapy. *Phys Med Biol*. 2008;53(12):3175–88. doi: 10.1088/0031-9155/53/12/007.
14. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1990–6.
15. Zhu Z, Zhang J, Liu Y, Chen M, Guo P, Li K. Efficacy and toxicity of external-beam radiation therapy for localised prostate cancer: a network meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2396–404. doi: 10.1038/bjc.2014.197.
16. Bian SX, Kuban DA, Levy LB, Oh J, Castle KO, Pugh TJ, Choi S, McGuire SE, Nguyen QN, Frank SJ, Nguyen PL, Lee AK, Hoffman KE. Addition of short-term androgen deprivation therapy to dose-escalated radiation therapy improves failure-free survival for select men with intermediate-risk prostate cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2346–52. doi: 10.1093/annonc/mds001.

The way for optimization of distant radiation therapy in prostate cancer

Balkanov A.S.

Background: The rationale for distant gamma therapy (DGT) in prostate cancer patients is the data of its effectiveness in combination with modern planner devices, as well as lower costs, compared to the use of a linear accelerator.

Aim: To access the impact of DGT based on a 3D planning software “Amphora” on the 5-year survival rate depending on the main predictors of treatment efficacy in prostate cancer patients.

Materials and methods: The study included 34 prostate cancer patients who received low-dose DGT (total focal dose of 62 to 70 Gr). Androgen deprivation was used in 73.5% of patients for 6 to 12 months.

Results: The patients with a baseline prostate-specific antigen level <20 ng/ml had the highest 5-year survival rate of 86%. There was no

significant difference in a 5-year survival that depending on a total focal dose (< 64 Gr; ≥ 64 Gr) of DGT if used in combination with androgen deprivation.

Conclusion: This data represents only the first step in establishment of the criteria to choose the type of DGT in prostate cancer patients. The optimization of a treatment strategy based on a thorough analysis of data, including that on comorbidities and their severity, would make the use of DGT more rational that will reduce costs of treatment.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, 5-year survival, costs of radiation therapy, prostate-specific antigen, elderly, comorbidity.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-46-51

Balkanov Andrey Sergeevich – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹
 ✉ 61/2-7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.
 E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оценка клинического применения радиосенсибилизаторов гипоксических клеток при лучевой терапии злокачественных эпителиальных опухолей кожи

Поляков П.Ю. • Быченков О.А.

Цель – повышение эффективности лучевой терапии злокачественных эпителиальных новообразований кожи за счет использования радиосенсибилизаторов гипоксических клеток опухоли.

Материал и методы. В исследование включены 517 больных с базальноклеточным ($n=361$) и плоскоклеточным ($n=156$) раком кожи, из них 274 (53%) пациента со степенью распространенности опухоли T2 и 243 (47%) – T3. Пациенты с локорегионарными и отдаленными метастазами в исследование не включались. Применялись методики дистанционной гамма-терапии, близкофокусной рентгенотерапии и сочетанной лучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в суммарных очаговых дозах, изотактивных 72–73 Гр. Радиосенсибилизация гипоксических клеток опухоли метронидазолом осуществлялась за счет местного направленного подведения препарата к опухоли в виде аппликаций салфеток Колетекс-М, содержащих метронидазол в высокой концентрации – до 20 мг/см². Второй способ радиосенсибилизации гипоксических клеток опухоли заключался в предварительном воздействии на нее низкоинтенсивным лазерным излучением. В качестве его источника использовался гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до 12 мВт с длиной волны в диапазоне 0,63–0,89 мкм, длительность сеансов составляла от 3 до 15 минут. Контрольную группу составили 192 больных раком кожи, у которых

лучевая терапия проводилась без использования радиосенсибилизаторов.

Результаты. Применение метронидазола и низкоинтенсивного лазерного излучения при лучевом лечении больных раком кожи с распространенностью T2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повысило показатель непосредственной излеченности (полная регрессия опухоли через 1–1,5 месяца после завершения облучения) с $75,5 \pm 3,1\%$ до $89,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). В группе лучевого лечения базальноклеточного рака кожи в сочетании с метронидазолом выявлена зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При близкофокусной рентгенотерапии больных с базальноклеточным раком кожи T2 при размере опухоли менее 4 см получены сопоставимо высокие результаты, независимо от применения метронидазола: непосредственная излеченность составила $94,8 \pm 2,2\%$ (92 из 97 пациентов) при использовании метронидазола и $89,8 \pm 3,9\%$ (53 из 59) в группе контроля. При сочетанной лучевой терапии больных базальноклеточным раком кожи T2 с размером опухоли 4–5 см непосредственная излеченность достоверно увеличилась с $73,2 \pm 6,9\%$ (30 из 42) в контрольной группе до $88,2 \pm 3,7\%$ (67 из 76) за счет использования метронидазола ($p < 0,05$). При дистанционной гамма-терапии базальноклеточного рака кожи T3 стадии в группе применения метронидазола этот показатель повысился с $70,5 \pm 6,8\%$ (31 из 44) в контрольной группе до $88,4 \pm 4,8\%$ (38 из 43) ($p < 0,05$).

Радиосенсибилизирующий эффект метронидазола и низкоинтенсивного лазерного излучения при дистанционной гамма-терапии плоскоклеточного рака кожи T3 стадии оказался достоверным и равнозначным: непосредственная излеченность достигнута при использовании метронидазола у $85,9 \pm 4,6\%$ (49 из 57), а при применении низкоинтенсивного лазерного излучения у $84,6 \pm 5,0\%$ (44 из 52) больных по сравнению с $66,0 \pm 6,9\%$ (31 из 47) контрольной группы ($p < 0,05$).

Хотя частота рецидивов после лучевого лечения с применением метронидазола и низкоинтенсивного лазерного излучения была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, статистически значимого различия по этому критерию при 3-летнем наблюдении не выявлено.

Заключение. По критерию непосредственной излеченности подтверждено достоверное преимущество использования лучевой терапии в сочетании с радиосенсибилизаторами при лечении местно-распространенных форм рака кожи. По-видимому, радиосенсибилизаторы гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы их рецидивирования.

Ключевые слова: кожа, рак, лучевая терапия, радиосенсибилизаторы.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-52-59



Рак кожи – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний человека: за десять лет (с 2004 по 2014 г.) его распространенность выросла с 216,4 до 269,9 на 100 тыс. В 2014 г. в России на долю рака кожи пришлось 12% от всех злокачественных опухолей, что обусловило второе место в структуре онкологической заболеваемости [1].

Морфологически различают две основные разновидности эпителиальных злокачественных новообразований кожи – базальноклеточный и плоскоклеточный рак. Частота базальноклеточного рака кожи варьирует от 60 до 90%, а плоскоклеточного – от 18 до 25% всех случаев первичного рака кожи [2, 3]. Рак кожи развивается преимущественно в возрасте 50–75 лет, при этом в 80–90% поражает голову и шею [3, 4]. Поскольку злокачественные новообразования кожи имеют наружную локализацию, их диагностика в типичных случаях не представляет трудностей. Рак кожи I–II стадии выявляется в 83–93,5% случаев, III – в 3,5–3,8%, IV – в 0,7–0,8% [1, 2, 4].

Лечением рака кожи занимаются различные специалисты – онкологи, хирурги, дерматологи, используя при этом широкий арсенал методов: лучевые, хирургические, крио- и лазерную деструкцию, фотодинамическую и лекарственную терапию и различные их комбинации. Универсальной методики лечения рака кожи в настоящее время нет.

Лучевой терапии принадлежит ведущее место при лечении злокачественных новообразований кожи, чему способствует ряд обстоятельств. При злокачественных новообразованиях кожи I–II стадии наиболее широкое применение получила близкофокусная рентгенотерапия, отличающаяся высокой эффективностью, простотой, удобством, экономичностью (с этой точки зрения она имеет весомое преимущество перед дорогостоящими методами лечения, например, фотодинамической терапией) и практически не имеющая противопоказаний. При злокачественных новообразованиях кожи III стадии проводят сочетанное лучевое или комбинированное лечение. Лучевая терапия может применяться для лечения рецидивов опухолей, возникших после операции, лазерной или криодеструкции, а также фотодинамической терапии.

Эффективность лучевой терапии злокачественных опухолей кожи зависит от размера первичного очага. Результаты лечения опухолей I и II стадии вполне удовлетворительны и достигают соответственно 86–98 и 76–92% выздоровления, при III стадии этот показатель не

превышает 42–57% [5, 6]. Как следует из приведенных данных, наибольшие трудности для лечения представляют местно-распространенные, запущенные формы рака кожи. Поскольку рак кожи относится к наружным локализациям, запущенными формами можно назвать не только III и IV стадии, но и часть опухолей II стадии с размером около 5 см. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», доля таких пациентов достигает до 12% от всех впервые зарегистрированных [7]. Анализ клинических данных у пациентов с новообразованиями кожи, поступающих на лечение в радиологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, показал, что в 23,9% диагностируются местно-распространенные опухолевые процессы.

Неудовлетворенность результатами лечения местно-распространенных форм рака кожи побуждает к поиску более эффективных способов, поэтому совершенствование методик лучевой терапии этого контингента больных представляет большой теоретический и практический интерес. Причину недостаточной эффективности лучевого лечения местно-распространенных опухолевых процессов кожи Ю.Д. Скоропад объясняет большим числом гипоксических клеток в крупных по размерам опухолях [5]. Эта гипотеза согласуется с мнением радиобиологов, полагающих, что существует обратная зависимость между размерами опухолей и их радиочувствительностью. Одна из важных причин этого феномена усматривается в повышении доли субпопуляции гипоксических клеток в опухоли по мере увеличения ее объема [8].

В свете изложенного представляется обоснованной попытка повысить эффективность лучевого лечения местно-распространенных опухолей кожи за счет применения радиомодификаторов. В этих целях мы использовали метронидазол (МЗ) и низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), радиосенсибилизирующее действие которых основано на преодолении радиорезистентности фракции гипоксических клеток опухоли.

Материал и методы

Широкому применению МЗ в клинической практике препятствует его плохая растворимость и, как следствие этого, недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а также высокая побочная токсичность при пероральном способе введения. Для повышения концентрации МЗ в опухоли и преодоления его токсичности

Поляков Павел

Юревич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2-7, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 72 32. E-mail: pup47@mail.ru

Быченков Олег

Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. радиологического отделения¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



нами совместно с НПО «Текстиль-прогресс»¹ разработана новая методика радиосенсибилизации за счет местного направленного подведения препарата к опухоли в виде текстильных аппликаторов, содержащих МЗ в высокой концентрации – до 20 мкг/см² [9].

Эта лекарственная форма, выпускаемая под торговым названием салфеток Колетекс-М (разрешена к клиническому применению Фармкомитетом Минздрава России), характеризуется такой особенностью, как пролонгированный дозированный выход лекарственного препарата в ткани в течение 1–3 суток, при этом создается высокая заданная концентрация препарата избирательно в зоне патологического процесса. Изучение фармакокинетики МЗ показало, что его концентрация в опухоли через 1 сутки после наложения салфетки Колетекс-М составляет в среднем 688 мкг/г, что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения (243 мкг/г) и не уступает прямому внутриопухолевому введению МЗ (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. Через 3 суток концентрация МЗ в опухоли оставалась на достаточном для радиосенсибилизации уровне – 195 мкг/г. Содержание МЗ в сыворотке крови было незначительным и не превышало 12,3 мкг/мл, что обусловило полное отсутствие побочного токсического действия препарата.

Новый способ радиосенсибилизации гипоксических клеток опухоли, применявшийся в нашей работе, заключался в предварительном воздействии на нее НИЛИ. В качестве источника НИЛИ использовался гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до 12 мВт с длиной волны в диапазоне 0,63–0,89 мкм, в качестве регистрирующей аппаратуры использовалась модернизированная спектрофотометрическая установка ЛЭСА-01-Биоспек².

Кислородный статус опухоли контролировался в реальном масштабе времени методом оптической тканевой оксиметрии по показателю фракционной сатурации оксигемоглобина в крови (SO₂%), то есть количеству оксигемоглобина по сравнению с общим гемоглобином.

Как показали наши предварительные исследования, после сеансов лазерного воздействия, длительность которых составляла от 3 до 15 минут, уровень потребления кислорода в опухоли достоверно повышается на 5–20% по сравнению с исходными параметрами. Этот эффект сохраняется в течение 25–30 минут с последующим уменьшением. Следует отметить, что для каждого больного все эти параметры сугубо индивидуальны.

С учетом этих данных нами разработана методика лучевой терапии с применением НИЛИ в качестве радиомодификатора, позволяющая проводить сеансы облучения в момент максимального подъема уровня оксигенации в опухоли после лазерного воздействия.

При лучевой терапии базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи степени распространенности T2–3 в сочетании с МЗ и НИЛИ применялись дистанционная гамма-терапия (ДГТ), близкофокусная рентгенотерапия и сочетанная лучевая терапия с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в суммарной очаговой дозе (СОД), изоэффективных 72–73 Гр.

При проведении ДГТ мы применили схему динамического фракционирования дозы (СДФ), разработанную с учетом современных представлений о кислородной гетерогенности опухоли, различий в восстановительной способности опухолевых и нормальных клеток, процессах реоксигенации и характеризующуюся комбинацией укрупненных фракций с уменьшенными и применением расщепленного курса. Существенным аспектом предлагаемой схемы фракционирования дозы является то, что она по радиобиологическим принципам удовлетворяет требованиям применения МЗ, который эффективен только в сочетании с подведением крупных или укрупненных фракций, общее число которых должно быть ограничено [8]. Мы также полагали, что подобной закономерности подчиняется и применение НИЛИ. Методика облучения по СДФ заключается в следующем. В первые 3 дня к опухоли ежедневно подводится доза 4 Гр. Последующее облучение в течение 9 дней осуществляют фракциями по 1 Гр 2 раза в день с интервалом 6 часов до СОД 30 Гр. После 10–14-дневного перерыва проводят вторую половину расщепленного курса по аналогичной схеме до СОД 60 Гр (120 ед. фактора «время – доза – фракционирование» (ВДФ), что адекватно 72 Гр обычного фракционирования). Радиосенсибилизаторы МЗ и НИЛИ используют в сочетании с 6 укрупненными фракциями, по 3 за каждую половину курса. Их применение направлено на усиление гибели гипоксических клеток на этих этапах лечения. С онкологических позиций эта схема удобна тем, что она может применяться как самостоятельный метод радикального лечения, а также как первый компонент сочетанного лучевого или комбинированного метода лечения. В этих целях используется первая половина расщепленного курса с СОД 30 Гр.

Методика применения МЗ в качестве радиосенсибилизатора заключается в том, что для

¹ Генеральный директор – д-р техн. наук, профессор Н.Д. Олтаржевская.

² Этот фрагмент работы разработан нами совместно с д-ром техн. наук Д.А. Рогаткиным.



достижения необходимой концентрации препарата салфетка Колетекс-М накладывается на поверхность опухоли с захватом 1,5–2 см нормальных тканей за 1 сутки до начала лучевого лечения. К поверхности кожи салфетка фиксируется пластырем. Для беспрепятственного выхода МЗ в подлежащие ткани салфетка увлажняется 0,9% раствором хлорида натрия каждые 3–4 часа. Поскольку предлагаемая лекарственная форма обладает эффектом пролонгированного и дозированного выхода препарата в подлежащие ткани, она сохраняет лечебные свойства в течение 4 суток, после чего салфетка должна быть удалена или заменена.

Близкофокусная рентгенотерапия (БРТ) с использованием радиомодификатора МЗ в виде аппликатора осуществлялась на отечественной рентгенотерапевтической установке РТА-2 в режиме динамического фракционирования дозы при следующих физико-технических условиях: напряжении генерирования 60 кВ, расстоянии «источник – поверхность» 10 сантиметров и слое половинного ослабления 1,15 миллиметра алюминия. В начале курса облучения подводилось 6 фракций по 500 R, затем – 12 фракций по 350 R до СОД 7200 R (122 ед. ВДФ, что изоэффективно 72 Gr).

Методика применения МЗ в виде аппликаций аналогична таковой при ДГТ. Особенностью является использование радиосенсибилизатора МЗ при проведении первых 6 фракций – сеанс облучения проводится при снятой салфетке.

При сочетанной лучевой терапии в качестве первого этапа проводилась ДГТ по СДФ до СОД 30 Gr с применением МЗ при 3 укрупненных фракциях по 4 Gr, а на втором этапе после 10–14-дневного перерыва – БРТ до СОД 3850 R (11 фракций по 350 R). СОД за оба этапа лечения была изоэффективной 73 Gr (120 ед. ВДФ).

В исследование включены 517 больных с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи Т2–3N0M0 в возрасте от 37 до 83 лет. Морфологически базальноклеточный рак кожи выявлен у 361 (69,8%), плоскоклеточный – у 156 (30,2%) пациентов. При базальноклеточном раке кожи соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4, при плоскоклеточном – 1:1,1. Подавляющее большинство пациентов были старше 50 лет: 93,9% с базальноклеточным и 88,9% с плоскоклеточным раком кожи.

Базальноклеточный рак кожи у 70,9% больных локализовался на коже лица, у 12,3% – на волосистой части головы, у 8,4% – на шее, у 4,8% – на грудной клетке и у 3,6% – на животе. Плоскоклеточным раком кожа лица поражалась у 64,5% больных, конечностей – у 12,5%, волосистой части

головы – у 9,3%, спины – у 8,3% и шеи – у 5,4%. Из приведенных данных видно, что плоскоклеточный рак кожи вдвое чаще, чем базальноклеточный, локализовался вне области головы и шеи: в 20,8 и 8,4% соответственно.

У 274 (75,9%) больных базальноклеточным раком кожи распространенность первичной опухоли соответствовала символу Т2, у 87 (24,1%) – Т3. У всех 156 больных плоскоклеточным раком кожи распространенность первичного опухолевого процесса расценивалась как Т3.

В соответствии с задачами исследования все 517 больных злокачественными новообразованиями были разделены на 5 групп, при этом, учитывая выявленную обратную зависимость эффекта радиосенсибилизации гипоксических клеток от размера опухоли [8], мы сочли целесообразным больных базальноклеточным раком кожи Т2 в зависимости от размера опухоли разделить на 2 подгруппы, в одну из которых вошли пациенты с наибольшим размером опухоли от 2 до 4 см, а в другую – от 4 до 5 см (табл. 1).

Первую группу составили 97 больных базальноклеточным раком кожи Т2 с размером опухоли от 2 до 4 см, которым проводилась БРТ в сочетании с МЗ. Вторую группу – 76 больных базальноклеточным раком кожи Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см, получивших лучевое лечение в сочетании с МЗ. В 3-й группе 43 больных с базальноклеточным раком кожи Т3 проведена ДГТ с использованием МЗ. В 4-й группе 57 больных также применялась ДГТ с использованием МЗ, но по поводу плоскоклеточного рака кожи Т3. В 5-ю группу включили 52 больных плоскоклеточным раком кожи Т3, которым ДГТ проводилась на фоне НИЛИ. Таким образом, 273 пациентам с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи лучевое лечение проводили после аппликаций салфеток Колетекс-М с МЗ, а 52 пациентам с плоскоклеточным раком кожи лучевое лечение проводилось после предварительного воздействия гелий-неоновым лазером.

Контрольную группу составили 192 больных раком кожи (145 – с базальноклеточным и 47 – с плоскоклеточным), которые по распространенности опухолевых процессов и методикам лечения не отличались от больных исследуемых групп, однако лучевая терапия им проводилась без использования радиосенсибилизаторов.

Эффективность использования МЗ и НИЛИ в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии рака кожи оценивалась по непосредственным результатам лечения, количеству рецидивов и переносимости лечения, степени выраженности лучевых реакций.

**Таблица 1.** Распределение больных раком кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Морфология и степень распространенности	Метод лечения с использованием радиосенсибилизаторов	Количество больных, n (%)	Метод лечения без использования радиосенсибилизаторов	Количество больных, n (%)
БКР Т2 (< 4 см)	БРТ + МЗ	97 (44,9)	БРТ	59 (40,7)
БКР Т2 (> 4 см)	Лучевая терапия + МЗ	76 (35,2)	Сочетанная лучевая терапия	42 (28,9)
БКР Т3	ДГТ + МЗ	43 (19,9)	ДГТ	44 (30,4)
<i>Всего:</i>		216 (100)		145 (100)
ПКР Т3	ДГТ + МЗ	57 (52,3)	ДГТ	47 (100)
ПКР Т3	ДГТ + НИЛИ	52 (44,7)	ДГТ	
<i>Всего:</i>		109 (100)		47 (100)
Итого:	517 (100)	325 (62,9)		192 (37,1)

БКР – базальноклеточный рак, ПКР – плоскоклеточный рак, БРТ – близкофокусная рентгенотерапия, МЗ – метронидазол, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

Результаты и обсуждение

Все три примененных методики лучевой терапии (БРТ, ДГТ и сочетанное лучевое лечение) в сочетании с МЗ и НИЛИ удовлетворительно переносились больными. При этом не отмечено усиления частоты и степени выраженности местных лучевых реакций по сравнению с облучением без радиосенсибилизаторов, а также побочного токсического действия МЗ.

Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2. В группе лучевого лечения базальноклеточного рака кожи Т2–Т3 степени в сочетании с МЗ выявлена явная зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При БРТ пациентов

с базальноклеточным раком кожи Т2 с размером опухоли < 4 см получены одинаково высокие непосредственные результаты, независимо от применения МЗ: $94,8 \pm 2,2$ и $89,8 \pm 3,9\%$. При сочетанной лучевой терапии базальноклеточного рака кожи Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см за счет использования МЗ удалось статистически достоверно повысить показатель непосредственной излеченности с $73,2 \pm 6,9\%$ в контрольной группе до $88,2 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). На фоне применения МЗ при ДГТ базальноклеточного рака кожи Т3 показатель непосредственной излеченности достоверно повысился по сравнению с контрольной группой с $70,5 \pm 6,8$ до $88,4 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Морфология и степень распространенности	Лучевая терапия с использованием радиосенсибилизаторов				Контроль			
	метод терапии	n	непосредственная излеченность		метод терапии	n	непосредственная излеченность	
			% [†]	n			% [†]	n
БКР Т2 (2–4 см)	БРТ + МЗ	97	$94,8 \pm 2,2$	92	БРТ	59	$89,8 \pm 3,9^*$	53
БКР Т2 (4–5 см)	Сочетанная лучевая терапия + МЗ	76	$88,2 \pm 3,7^*$	67	Сочетанная лучевая терапия	42	$73,2 \pm 6,9^*$	30
БКР Т3	ДГТ + МЗ	43	$88,4 \pm 4,8^*$	38	ДГТ	44	$70,5 \pm 6,8^*$	31
<i>Всего:</i>		216	$91,2 \pm 1,9^*$	197		145	$78,6 \pm 3,4^*$	114
ПКР Т3	ДГТ + МЗ	57	$85,9 \pm 4,6^*$	49	ДГТ	47	$66,0 \pm 6,9^*$	31
ПКР Т3	ДГТ + НИЛИ	52	$84,6 \pm 5,0^*$	44	ДГТ			
<i>Всего:</i>		109	$85,2 \pm 3,4^*$	93		47	$66,0 \pm 6,9^*$	31
Итого:		325	$89,2 \pm 1,9^*$	290		192	$75,5 \pm 3,1^*$	145

n – количество больных, БКР – базальноклеточный рак, ПКР – плоскоклеточный рак, МЗ – метронидазол, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, БРТ – близкофокусная рентгенотерапия

* Различия статистически достоверно, $p < 0,05$

[†] Данные представлены в виде средней (M) и стандартной ошибки средней ($\pm m$)



Морфология и степень распространенности	Частота рецидивов						всего, %* (n)
	лучевая терапия с использованием радиосенсибилизаторов			контроль			
	метод лечения	%*	число рецидивов/ количество излеченных больных	метод лечения	%*	число рецидивов/ количество излеченных больных	
БКР Т2 (2–4 см)	БРТ+МЗ	8,7±2,9	8/92	БРТ	15,1±4,9	8/53	
БКР Т2 (4–5 см)	Сочетанная лучевая терапия+МЗ	9,0±3,5	6/67	Сочетанная лучевая терапия	13,2±6,2	4/30	
БКР Т3	ДГТ+МЗ	13,2±5,5	5/38	ДГТ	16,1±6,6	5/31	
<i>Всего:</i>		9,6±2,1	19/197		14,9±3,3	17/114	11,6±1,8 (36)
ПКР Т3	ДГТ+МЗ	14,3±5,0	7/49	ДГТ	25,8±7,8	8/31	
ПКР Т3	ДГТ+НИЛИ	13,6±5,1	6/44				
<i>Всего:</i>		13,9±3,6	13/93		25,8±7,8	8/31	16,9±3,4 (21)
<i>Итого:</i>		11,1±1,8	32/290		17,2±3,1	25/145	

Таблица 3. Частота рецидивов рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения при сроках наблюдения 3 года

БКР – базальноклеточный рак, ПКР – плоскоклеточный рак, МЗ – метронидазол, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, БРТ – близкофокусная рентгенотерапия

*Данные представлены в виде средней (М) и стандартной ошибки средней ($\pm m$)

Полученные нами данные подтверждают общепринятое мнение, что при базальноклеточном раке кожи существует определенный порог в размере опухоли в диапазоне 3–4 см, после которого результаты лучевого лечения существенно ухудшаются. Очевидно, это связано с увеличением фракции гипоксических клеток по мере увеличения размеров опухоли, поскольку за счет использования МЗ эту разницу в результатах лечения удалось нивелировать.

Радиосенсибилизирующий эффект МЗ и НИЛИ при ДГТ плоскоклеточного рака кожи Т3 оказался равнозначным: непосредственная излеченность достигнута у 85,9±4,6% и у 84,6±5,0% больных соответственно, что статистически значимо выше по сравнению с пациентами контрольной группы, при лечении которых радиомодификаторы не использовались, – 66,0±6,9% ($p < 0,05$ в обоих случаях).

В целом применение МЗ и НИЛИ при лучевом лечении больных раком кожи с распространенностью Т2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повысило показатель непосредственной излеченности с 75,5±3,1% до 89,2±1,9% ($p < 0,05$).

Все больные прослежены не менее 3 лет. Сведения о рецидивах представлены в табл. 3. Всего после лучевого лечения рака кожи

рецидивы возникли у 57 из 435 излеченных больных (13,1%), в том числе при базальноклеточном раке кожи у 11,6±1,8% (36 из 311), при плоскоклеточном – у 16,9±3,4% (21 из 124) пациентов. Хотя частота рецидивов после лучевого лечения рака кожи с применением МЗ и НИЛИ была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, достоверного различия по этому критерию не выявлено ($p > 0,05$). Основное число рецидивов возникло в сроки наблюдения до 1 года: у 63,9% (23) больных при базальноклеточном раке кожи и у 71,4% (15) при плоскоклеточном, что согласуется с данными большинства авторов [10, 11].

При лучевом лечении рака кожи Т2 частота рецидивов составила 15,2±5,2%, а Т3 – 17,0±3,4%. По сведениям Ю.Д. Скоропада, обобщившего данные литературы, касающиеся лучевого лечения 11 616 больных раком кожи с учетом гетерогенности материала, число рецидивов для Т2 составляет от 8±1,0% до 24±1,0%, а для Т3 – от 27±2,0% до 58±4,0% [5]. Полученные нами результаты для степени распространенности Т2 согласуются с данными литературы, а для Т3 превосходят их.

Приступая к исследованию, мы отдавали себе отчет в том, что лучевое воздействие даже в сочетании с радиосенсибилизаторами не меняет сути



метода лучевой терапии, остающегося средством локального противоопухолевого воздействия не-этиопатогенетического характера. В этой связи мы были вправе ожидать от присоединения к лучевой терапии радиосенсибилизаторов большей повреждаемости опухолевых клеток, что, в свою очередь, должно было привести к существенному улучшению непосредственных результатов лечения. Таким образом, именно непосредственные результаты лечения рассматривались нами в качестве одного из основных критериев оценки эффективности применения радиосенсибилизаторов. По этому критерию нами подтверждено значимое преимущество использования лучевой терапии в сочетании с радиосенсибилизаторами при лечении местно-распространенных форм рака кожи. По-видимому, радиосенсибилизаторы гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы их рецидивирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Выводы

1. При близкофокусной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи Т2 получены достоверно худшие непосредственные результаты лечения опухолей размером 4–5 см по сравнению с опухолями меньшего размера.
2. Применение радиосенсибилизаторов гипоксических клеток МЗ и НИЛИ при лучевом лечении базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи Т2 размером 4–5 см и Т3 с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в СОД 72–73 Гр позволяет статистически значимо улучшить непосредственные результаты лечения, не вызывая усиления степени выраженности местных лучевых реакций и не оказывая при этом существенного влияния на частоту рецидивов опухолей.
3. По критерию непосредственной излеченности местно-распространенных форм рака кожи МЗ и НИЛИ проявляют равнозначный радиосенсибилизирующий эффект. ☼

Литература

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015. 236 с.
2. Кулагин ВИ, Сдвижков АМ, Умеренков МГ. Заболеваемость базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи среди жителей Москвы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001;(6):4–7.
3. Пачес АИ. Опухоли головы и шеи: руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина; 2013. 478 с.
4. Молочков ВА, Снарская ЕС, Поляков ПЮ, Афонин АВ, Сухова ТЕ, Романко ЮС, Хлебникова АН, Тараней ТА, Королева ЛП, Кладова АЮ, Челюканова МВ, Козлова ЕС. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;(6):4–9.
5. Скоропад ЮД. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии. Медицинская радиология. 1980;(8):75–8.
6. Перелсегин ИА, Подляшук ЕЛ, Устинова ВФ. Злокачественные опухоли кожи. В: Зедгенидзе ГА. Клиническая рентгенорадиология. Т. 5: Лучевая терапия опухолевых и неопухолевых заболеваний. М.: Медицина; 1985. с. 114–30.
7. Шенталь ВВ, Пустынский ИН, Ткачев СИ, Пачес АИ, Птуха ТП. Современные возможности криогенного лечения рака кожи. Материалы VI ежегодной Российской онкологической конференции. Москва, 26–28 ноября 2002 г. Available from: <http://www.rasoncweb.ru/library/congress/ru/06/77.php>
8. Пелевина ИИ, Воронина СС. Перспективы и ограничения использования химических радиосенсибилизаторов гипоксических клеток для повышения эффективности лучевой терапии опухолей. В: Теоретические основы модификации радиочувствительности. Алма-Ата; 1981. с. 139–46.
9. Бойко АВ, Корытова ЛИ, Олтаржевская НД. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. М.: МК; 2013. 200 с.
10. Ежова МН. Современные методы терапии различных форм базально-клеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998;(2):8–12.
11. Снарская ЕС, Молочков ВА. Базалиома. М.: Медицина; 2003. 136 с.

References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu [The state of oncological care to the population of Russia in 2014]. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2015. 236 p. (in Russian).
2. Kulagin VI, Sdvizhkov AM, Umerenkov MG. Zabolevaemost' bazal'nokletochnym i ploskokletochnym rakom kozhi sredi zhitel'ey Moskvy [Incidence of basal cell and squamous cell skin cancers among the population of Moscow]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznay. 2001;(6):4–7 (in Russian).
3. Pachess AI. Opukholi golovy i shei: rukovodstvo [Head and neck tumors: a manual]. 5th edition. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013. 478 p. (in Russian).
4. Molochkov VA, Snarskaya ES, Polyakov PYu, Afonin AV, Sukhova TE, Romanko YuS, Khlebnikova AN, Taraney TA, Koroleva LP, Kladova AYu, Chelyukanova MV, Kozlova ES. K probleme lecheniya bazaliom kozhi [To the treatment of skin basalomas]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznay. 2005;(6):4–9 (in Russian).
5. Skoropad YuD. Chastota retsidivov raka kozhi posle luchevoy terapii [Relapse rate of skin cancers after radiation therapy]. Meditsinskaya radiologiya. 1980;(8):75–8 (in Russian).
6. Pereslegin IA, Podlyashchuk EL, Ustinova VF. Zlokachestvennye opukholi kozhi [Malignant skin neoplasms]. In: Zedgenidze GA. Klinicheskaya rentgenradiologiya [Clinical radiology]. Vol. 5: Luchevaya terapiya opukholevykh i neopukholevykh zabolevaniy [Radiation therapy of tumor and non-tumor diseases]. Moscow: Meditsina; 1985. p. 114–30 (in Russian).
7. Shental' VV, Pustynskiy IN, Tkachev SI, Pachess AI, Ptukha TP. Sovremennyye vozmozhnosti



kriogennogo lecheniya raka kozhi [Current possibilities of cryogenic therapy for skin cancer]. Abstracts of the VI annual Russian conference of oncology. Moscow, 26–28 November 2002. Available from: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/77.php> (in Russian).

8. Pelevina II, Voronina SS. Perspektivy i ogranicheniya ispol'zovaniya khimicheskikh radiosensibilizatorov gipoksicheskikh kletok dlya povysheniya effektivnosti luchevoy terapii opukholey [The perspectives and lim-

itations of chemical radiation sensitizers of hypoxic cells for improvement of efficacy of tumor radiation therapy]. In: Teoreticheskie osnovy modifikatsii radiochuvstvitel'nosti [Theoretical background of modification of sensitivity to radiation therapy]. Alma-Ata; 1981. p. 139–46 (in Russian).

9. Boyko AV, Korytova LI, Oltarzhovskaya ND. Napravlenaya dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh [Targeted delivery of pharmaceutical agents in

the treatment of cancer patients]. Moscow: MK; 2013. 200 p. (in Russian).

10. Ezhova MN. Sovremennye metody terapii razlichnykh form bazal'no-kletochnogo raka kozhi [Modern treatment modalities for various types of basal cell skin cancers]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 1998;(2):8–12 (in Russian).
11. Snarskaya ES, Molochkov VA. Bazalioma [Basalioma]. Moscow: Meditsina; 2003. 136 p. (in Russian).

Evaluation of the clinical use of hypoxic cell sensitizers in radiation therapy of malignant epithelial skin tumors

Polyakov P.Yu. • Bychenkov O.A.

Aim: To increase the efficacy of radiation therapy of malignant epithelial cell skin neoplasms with the use of radiation sensitizers of hypoxic tumor cells.

Materials and methods: The study was performed in 517 patients with basal cell (n=361) and squamous cell (n=156) skin cancer, 274 (53%) of whom had T2 and 243 (47%), T3 tumors. Patients with locally advanced and metastatic tumors were excluded from the study. The following treatment modalities were used: distant gamma-therapy, short-distance radiation therapy and combined radiation therapy with the use of non-conventional dose fractioning at total local doses equal to 72–73 Gr. The sensibilization of hypoxic tumor cells to radiation therapy with metronidazole was done by targeted delivery of the drug to the tumor by means of topical application of Coletex-M drapes impregnated with metronidazole in a high concentration (up to 20 mcg/cm²). The second method of radiosensibilization of hypoxic tumor cells was based on a preliminary use of low intensity laser radiation onto the tumor. As a source this radiation, a helium neon laser was used with the power of up to 12 mW and the wave length of 0.63 to 0.89 mcm, duration of sessions from 3 to 15 minutes. The control group comprised 192 skin cancer patients who underwent radiation therapy without the use of radiation sensitizers.

Results: The use of metronidazole and low intensity laser radiation within the radiation therapy of T3 skin cancer patients, compared to the treatment without the radiation modifiers, significantly improved the immediate cure rates (full tumor regression at 1 to 1.5 months after completion of radiation) from 75.5±3.1% to 89.2±1.9% (p<0.05). In the group with basal cell skin cancer that underwent radiation therapy combined with metronidazole, there was an association of its radio-modifying effect and tumor size. Short-distance roentgenotherapy of patients with T2 basal cell skin cancer

and tumor size of <4 cm was equally effective, irrespective of the use of metronidazole: the immediate cure rate was 94.8±2.2% (92/97 patients) in the metronidazole group and 89.8±3.9% (53/59) in the control group. With the combined radiation therapy of T2 basal skin cancer patients with the tumor size of 4–5 cm, the immediate cure rate was increased significantly from 73.2±6.9% (30/42) in the control group to 88.2±3.7% in the metronidazole group (67/76) (p<0.05). With distant gamma-therapy of T3 basal cell skin cancer, this parameter was increased from 70.5±6.8% (31/44) in the control group to 88.4±4.8% (38/43) in the metronidazole group (p<0.05).

The radiation-sensitizing effect of metronidazole and low intensity laser combined with the distant gamma-therapy of T3 basal cell skin cancer was significant and similar: the immediate cure rate with the use of metronidazole was 85.9±4.6% (49/57), and with the use of low intensity laser, 84.6±5.0% (44/52), compared to 66.0±6.9% (31/47) in the control group (p<0.05).

Although the relapse rate after radiation therapy with metronidazole or low intensity laser was lower by 5–11%, compared to that after the radiation without modifiers, there was no statistically significant difference after a 3-year follow-up.

Conclusion: A significant benefit of radiation therapy combined with radiation sensitizers on the immediate cure rate of locally-advanced basal cell skin cancers was confirmed. It seems that radiation sensitizers of hypoxic cells do improve immediate results of cure without any significant effect on tumor relapse rate in the future.

Key words: skin, cancer, radiation therapy, radiation sensitizer.

Polyakov Pavel Yur'evich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Radiology¹
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 32.
E-mail: pup47@mail.ru

Bychenkov Oleg Aleksandrovich – PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Отдаленные результаты таргетной терапии пациентов с хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий

Высоцкая Л.Л. • Голенков А.К. • Трифонова Е.В. • Митина Т.А. • Катаева Е.В. • Черных Ю.Б.

Цель – оценка эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий неселективной группы пациентов с хроническим миелолейкозом в реальной клинической практике по отдаленным результатам.

Материал и методы. В научную оценку включены отдаленные результаты проспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования с использованием неселективного принципа формирования групп из 116 исследуемых больных хроническим миелолейкозом в различных фазах, получающих ингибитор тирозинкиназ 1-го поколения иматиниб, и из 44 пациентов, находящихся на терапии ингибитором тирозинкиназ 2-го поколения нилотинибом. Анализировали показатели общей выживаемости, беспрогрессивной выживаемости за период с апреля 2005 по

апрель 2013 г.; медиана наблюдения составила 128 месяцев.

Результаты. Медиана общей выживаемости 116 больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию иматинибом, исчисляемая методом Каплана – Мейера, составила 120 месяцев. У 44 пациентов в ранней хронической фазе 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость отмечена в 93,2% случаев, 8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 79,5%. У 44 пациентов в поздней хронической фазе 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость была 95,5%, 8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 72,7%. У 28 больных в фазе акселерации 5-летняя общая выживаемость составила 78,6%, 8-летняя общая выживаемость – 46%. Медиана общей выживаемости пациентов, находящихся на лечении нилотинибом,

не достигнута. В течение 78,6 месяца комплексного лечения препаратами общего цитостатического действия, ингибиторами тирозинкиназ 1-й (иматинибом) и 2-й (нилотинибом) линий общая выживаемость составила 100%.

Заключение. Включение больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к иматинибу (рецидивом заболевания) либо непереносимостью иматиниба в программу лечения хронического миелолейкоза на первом этапе препаратами общего цитостатического действия, затем ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий существенно увеличивает общую выживаемость больных в клинической практике.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, нилотиниб, общая выживаемость.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-60-65

Ингибиторы тирозинкиназ являются препаратами молекулярно-направленного действия с высокой терапевтической эффективностью. Их применение позволяет достигнуть как качественных непосредственных результатов (полных цитогенетических ответов, полных молекулярных ответов), так и длительной общей выживаемости и выживаемости без прогрессии. Ежегодная частота прогрессирования больных хроническим миелолейкозом невелика и составляет к 18 месяцам при частичном цитогенетическом ответе 2%, при полном цитогенетическом ответе – 0,2%, при большом молекулярном ответе и снижении уровня транскрипта BCR/ABL более двух порядков – 0% [1, 2]. Бессобытийная выживаемость к 60 месяцам достигает 83%. У больных в фазе акселерации, получивших большой цитогенетический ответ

к 3 месяцам терапии иматинибом, общая выживаемость в течение 3 лет отмечена в 85% случаев. Общая выживаемость за 4-летний период составляет 39% [3, 4]. Вероятность развития рецидива/резистентности к 30 месяцам лечения иматинибом возрастает при меньшем уровне снижения порядков BCR/ABL: при снижении уровня транскрипта BCR/ABL на 1–2 порядка риск резистентности составляет 5%, менее 1 порядка – 83%. Через 5 лет прерывают лечение иматинибом 31% пациентов, 14% теряют установленный ответ или прогрессируют к 5 годам [5, 6]. Пациентов с хроническим миелолейкозом при развитии рецидива/резистентности к ингибиторам тирозинкиназ 1-й линии (иматинибу) переводят на ингибиторы тирозинкиназ 2-й линии. Выбор препарата 2-й линии зависит от фазы заболевания, факторов риска, наличия сопутствующих заболеваний.



В исследовании ENESTnd 6-летняя общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию нилотинибом 800 мг в сутки, составила 95,8% [7], по данным исследования 2101 – 78% [8].

Не зарегистрированный в настоящее время в России ингибитор тирозинкиназ 3-й линии понатиниб действует как на белок онкогена BCR-ABL, так и на его изоформы с мутацией T315I, вызывающие резистентность к лечению ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий у 10% больных хроническим миелолейкозом. Согласно данным ARIAD Pharma Reports, на фоне лечения понатинибом у 70% больных хроническим миелолейкозом с мутацией T315I достигается полный цитогенетический ответ, при этом у 52% – в фазе акселерации; у 31% в фазе бластного криза получен полный гематологический ответ [9].

Целью нашего исследования была оценка эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий неселективной группы пациентов с хроническим миелолейкозом в реальной клинической практике по отдаленным результатам.

Материал и методы

В научную оценку включены результаты проспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования с использованием неселективного принципа формирования групп из 116 исследуемых больных хроническим миелолейкозом в различных фазах: 44 пациента были в ранней хронической фазе, 44 – в поздней хронической фазе, 28 – в фазе акселерации [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Всем пациентам была назначена терапия иматинибом. Разделение больных по фазам заболевания осуществлялось в соответствии с рекомендациями ELN (European Leukemia Net). Длительность заболевания пациентов в ранней хронической фазе была не более 12 месяцев, в поздней – более 12 месяцев. Средний возраст пациентов был около 50 лет, распределение по полу – примерно одинаковым. До лечения иматинибом все пациенты с хроническим миелолейкозом получали другую терапию. Медиана предшествующего лечения гидроксикарбамидом у больных в ранней хронической фазе составляла 2,7 месяца, в поздней хронической фазе – 48 месяцев, в фазе акселерации у большинства больных – 18 месяцев. Стартовая доза иматиниба зависела от фазы заболевания: в хронической фазе она была 400 мг в сутки, в фазе акселерации – 600 мг в сутки. Коррекция дозы препарата осуществлялась в зависимости от результатов цитогенетического

Высоцкая Людмила Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 953 86 07. E-mail: nora.mila@yandex.ru

Голенков Анатолий Константинович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹
Трифорова Елена Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Митина Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Катаева Елена Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Черных Юлия Борисовна – науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

и молекулярно-генетического мониторинга каждые 6 и 3 месяца соответственно. Медиана наблюдения оказалась равной 128 месяцам.

Расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проведен за период с апреля 2005 по апрель 2013 г. В научный анализ включены 44 пациента с хроническим миелолейкозом, получающих нилотиниб в суточной дозе 800 мг: из них в хронической фазе – 33 (75%) пациента, в фазе акселерации – 11 (25%); мужчин было 17, женщин – 27. Медиана возраста составила 50 лет (от 26 до 73 лет). Медиана длительности заболевания до начала лечения ингибитором тирозинкиназ 1-й линии (иматиниб) равнялась 13,8 месяца (от 1,5 до 61 месяца), медиана предшествующего лечения до иматиниба – 44,3 месяца (от 6 до 103 месяцев). Основная часть (69,2%) пациентов были с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью (58,3%) к иматинибу (Ph-хромосома от 35 до 100%). С цитогенетическим рецидивом на фоне лечения иматинибом были 30,8%, с отсутствием молекулярного ответа при полном цитогенетическом ответе в течение 84 месяцев лечения иматинибом – 3,8%, с отсутствием полного гематологического ответа в течение первых 3 месяцев лечения иматинибом – 11,5% пациентов. Медиана длительности лечения нилотинибом составила 40,4 месяца (от 3 до 78,6 месяца).

Общую выживаемость определяли по методу Каплана – Мейера с использованием программ Statistica и Excel.

Результаты и обсуждение

Охват терапией ингибитором тирозинкиназ 1-й линии иматинибом к началу 2010 г. оказался 93,5% (общее количество больных хроническим миелолейкозом – 278, из них 260 получали иматиниб); к началу 2015 г. этот показатель уменьшился до 85% (препарат применяли у 350 из 413 пациентов). Снижение охвата терапией иматинибом связано с переводом больных хроническим миелолейкозом на 2-ю линию ингибиторов тирозинкиназ: к концу 2010 г. в регистре наблюдалось 7% (20 пациентов из 291), получающих ингибиторы тирозинкиназ 2-й линии. Соответственно, к 2015 г. охват терапией ингибиторами тирозинкиназ 2-й линии увеличился до 24% (101 из 413 больных получает нилотиниб и дазатиниб).

Проведенный анализ показал, что в целом по группе из 116 больных хроническим миелолейкозом, получающих лечение препаратами, не являющимися ингибиторами тирозинкиназ, на первом этапе циторедуктивной терапии,

и ингибитором тирозинкиназ 1-й линии иматинибом, медиана общей выживаемости составляет 120 месяцев. Отмечены достоверные различия в подгруппах поздней хронической фазы и фазы акселерации, причем у пациентов в фазе акселерации медиана общей выживаемости была 80 месяцев, а у больных в ранней хронической фазе она не достигнута [15]. Однако 5-летняя общая выживаемость в ранней хронической фазе составляла 94%. Семилетняя общая выживаемость пациентов в поздней хронической фазе была 70%, что представляется хорошим результатом для реальной практики (для сравнения: в клинических исследованиях этот же показатель был 85%).

Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у 44 пациентов в ранней хронической фазе показал, что к 5 годам лечения иматинибом был жив 41 (93,2%) пациент (5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 93,2%). Причиной смерти 3 (6,8%) больных не была прогрессия хронического миелолейкоза. После 8 лет терапии иматинибом живы 35 (79,5%) больных. Из 44 пациентов умерли 9 (20,5%) человек, 5 (11,4%) из которых – по причине прогрессии заболевания (8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 79,5%) (рис. 1). Проведенный нами анализ общей 5- и 8-летней выживаемости у 14 пациентов в ранней хронической фазе, получивших за первые 6 месяцев лечения иматиниб в сниженной средней дозе 200,5 мг в сутки, показал, что через 5 лет все 14 (100%) пациентов с 50% дефицитом дозы иматиниба в начале лечения были живы (5-летняя общая выживаемость равна 100%), через 8 лет 10 (71,4%) из 14 больных живы, 4 (28,6%) погибли (8-летняя общая выживаемость – 71,4%) (рис. 2) [16, 17, 18].

Анализ 5- и 8-летней общей и беспрогрессивной выживаемости у 44 пациентов в поздней хронической фазе выявил, что к 5 годам лечения иматинибом были живы 42 (95,5%) пациента (5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 95,5%). Погибли 2 (4,5%) больных: в 1 случае причиной смерти не была прогрессия хронического миелолейкоза, во 2-м случае причиной стала прогрессия до бластного криза. После 8 лет терапии иматинибом живы 32 (72,7%) больных (8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 72,7%). Умерли из 44 пациентов 12 (27,3%), все – по причине прогрессии заболевания (рис. 3).

Из 28 пациентов в фазе акселерации к 5 годам лечения иматинибом были живы 22 (78,6%). Причиной смерти 6 (21,4%) больных послужила прогрессия до бластного криза. После 8 лет терапии иматинибом живы 13 (46%) больных, умерли

Рис. 1. Анализ общей 5- и 8-летней беспрогрессивной выживаемости у 44 пациентов в ранней хронической фазе хронического миелолейкоза, получающих иматиниб

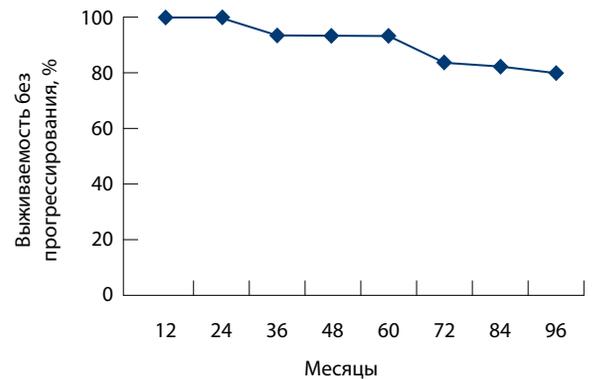


Рис. 2. Анализ общей 5- и 8-летней выживаемости у 14 пациентов в ранней хронической фазе хронического миелолейкоза, получивших за первые 6 месяцев лечения иматиниб в средней дозе 200,5 мг в сутки

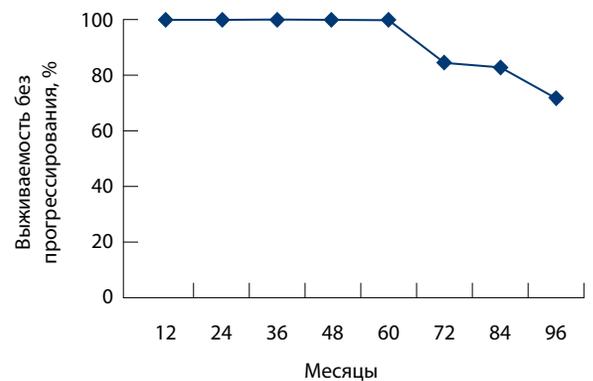


Рис. 3. Анализ общей 5- и 8-летней беспрогрессивной выживаемости у 44 пациентов в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза

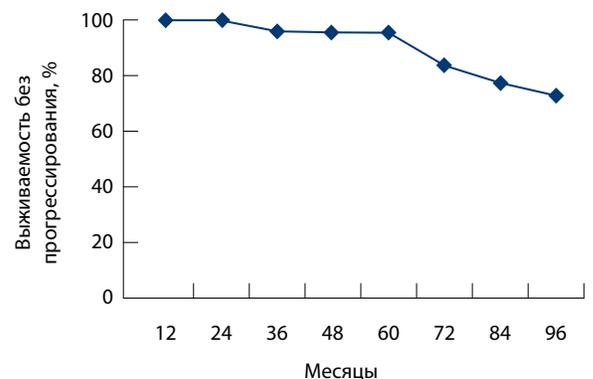
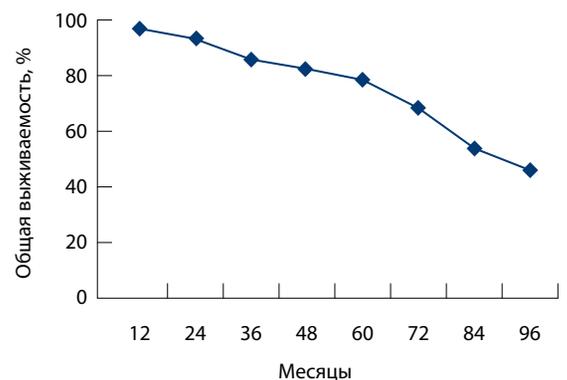


Рис. 4. Анализ общей 5- и 8-летней выживаемости у 28 пациентов в фазе акселерации хронического миелолейкоза



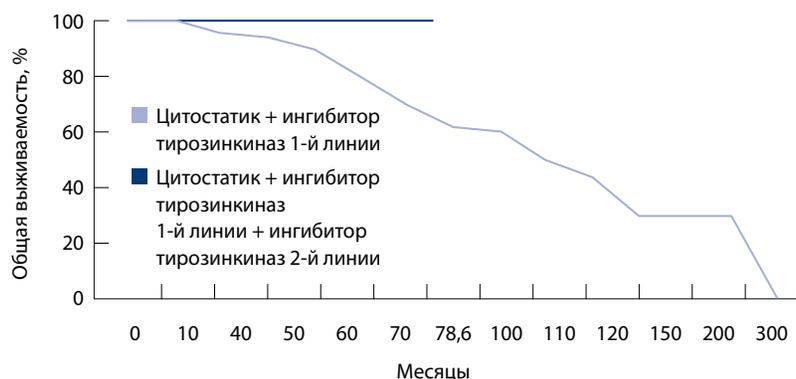


Рис. 5. Сравнительная характеристика общей выживаемости больных хроническим миелолейкозом при комплексном лечении препаратами: не ингибиторами тирозинкиназ, ингибитором тирозинкиназ 1-й линии иматинибом и ингибитором тирозинкиназ 2-й линии нилотинибом

15 (54%) вследствие прогрессии хронического миелолейкоза (рис. 4).

У пациентов с хроническим миелолейкозом с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью к иматинибу, переведенных на нилотиниб, был достигнут полный гематологический ответ через 3 месяца от начала лечения в 83% случаев. После 18 месяцев лечения нилотинибом в дозе 800 мг в сутки у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к иматинибу, уровень достигнутых полных цитогенетических ответов составляет от 90 до 100%. Большой молекулярный ответ достигается к 18 месяцам терапии нилотинибом и составляет 75%, после 18 месяцев увеличивается до 100%, переходя

в полный молекулярный ответ [19]. В течение 78,6 месяца комплексного лечения препаратами общего цитостатического действия, ингибиторами тирозинкиназ 1-й (иматинибом) и 2-й (нилотинибом) линий общая выживаемость составила 100% (рис. 5).

Заключение

Проведенное проспективное клиническое исследование позволило определить отдаленные результаты эффективности ингибиторов тирозинкиназ 1-й и 2-й линий в лечении хронического миелолейкоза. Медиана общей выживаемости 116 больных хроническим миелолейкозом, получающих ингибитор тирозинкиназ 1-й линии (иматиниб), составила 120 месяцев. Нами показана высокая эффективность ингибитора тирозинкиназ 2-й линии (нилотиниба) в терапии резистентно-рецидивного хронического миелолейкоза: 100% общая выживаемость составила более 6 лет. Медиана общей выживаемости больных хроническим миелолейкозом на терапии нилотинибом еще не достигнута. Перевод пациентов с хроническим миелолейкозом с иматиниба на нилотиниб, обладающий большим терапевтическим ресурсом, может улучшить результаты лечения и позволит рассмотреть вопрос о прекращении терапии ингибиторами тирозинкиназ в персонифицированном порядке при достижении глубокого молекулярного ответа в рамках предположительно возможного излечения хронического миелолейкоза. ©

Литература

- Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Rios MB, Kantarjian H. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2005;11(9):3425–32.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.* 2006;108(1):28–37.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL, Rios MB, Shan J, Yang Y, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, Jeha S, Wierda H, Issa JP, Kornblau SM, Keating M, Resta D, Capdeville R, Talpaz M. Treatment of philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2002;8(7):2167–76.
- Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, Merx K, Schwindel U, Schoch C, Hehlmann R, Hochhaus A. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer.* 2005;103(8):1659–69.
- Ross DM, Branford S, Moore S, Hughes TP. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia.* 2006;20(4):664–70.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408–17.
- Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Dorlhiac-Llacer PE, Etienne G, Clark RE, Flinn I, Nakamae H, Hochhaus A, Saglio G, Kantarjian HM, Donohue B, Deng W, Menssen HD, Hughes TP. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of ENESTnd [abstract]. *Blood.* 2014;124(21):4541.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic



- phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–12. doi: 10.1038/leu.2012.181.
9. ARIAD Pharma Reports Approval Of Iclusig In Canada – Quick Facts. Accessed: 4/6/2015 7:46 AM ET. Available from: <http://cml-stop.ru/>, <http://www.ariad.com>, <http://www.iclusig.com>
10. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T, Inyutkina N, Chucavina M. Efficacy of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 109 patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Haematologica*. 2007;92(Suppl 1):532. Abstr. 1496.
11. Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ, Голенков АК. Эффективность лечения хронического миелолейкоза Гливеком в широкой клинической практике. *Гематология и трансфузиология*. 2008;53(6):17–22.
12. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T. Clinical aspects of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 132 patients with chronic myeloid leukemia. Abstract book of 19th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 5–8 February 2008. Paris; 2008. p. 289. Abstr. 26.
13. Голенков АК, Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза Гливеком в широкой клинической практике. *Альманах клинической медицины*. 2008;18:9–13.
14. Голенков АК, Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ, Гуров АН. Организационные и клинические аспекты лечения хронического миелолейкоза Гливеком в широкой клинической практике. *Вестник гематологии*. 2008;4(4):29–32.
15. Голенков АК, Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ, Митина ТА, Луцкая ТД, Катаева ЕВ, Дудина ГА, Черных ЮБ, Буравцова ИВ, Гуров АН, Горенков РВ. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. *Онкогематология*. 2012;(3):17–21.
16. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Tryphonova EV, Mytyna TA, Lutskaya TD, Chernyh UB, Kataeva EB, Dudina GA, Buravtsova IV. Cytogenetic response in correlation with imatinib median daily dose in non-selected patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving imatinib in routine practice. *ELN Frontiers Meeting 2012. Myeloid Neoplasms: Approaching cure*. Istanbul, Turkey, 9–11 November 2012. Abstr. 9. p. 10. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10295/infoboxContent10296/ELN_Abstracts_2012.pdf
17. Vysotskaya LL, Golenkov AK, Triphonova EV, Mitina EV, Lutskaya TD, Chernyh UB, Kataeva EB, Dudina GA. Intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *Abstracts of ELN Frontiers Meeting 2014*. Berlin, Germany, 16–19 October 2014. p. 26. Abstract 29. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10501/infoboxContent10502/NORE1401ELNFrontiers2014AbstractbookletPP2.pdf
18. Vysotskaya L, Golenkov A, Tryphonova E, Mitina T, Lutskaya T, Chernyh Y, Kataeva E, Dudina G. Efficacy of intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *36th EORTC-Pamm Meeting*. Marseille, France, 21–24 January 2015. *Bioguided Oncology*, 2015;33:111.
19. Высоцкая ЛЛ, Голенков АК, Трифонова ЕВ, Митина ТА, Луцкая ТД, Катаева ЕВ, Дудина ГА, Захаров СГ, Буравцова ИВ, Черных ЮБ, Белусов КА. Эффективность ингибитора тирозинкиназы второй линии в лечении маркерно-рецидивных/резистентных хронических миелолейкозов. В: *Материалы XXII конгресса «Человек и лекарство»*. Москва, Россия, 6–10 апреля 2015 г. М.; 2015. с. 30.

References

1. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Rios MB, Kantarjian H. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3425–32.
2. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28–37.
3. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL, Rios MB, Shan J, Yang Y, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, Jeha S, Wierda W, Issa JP, Kornblau SM, Keating M, Resta D, Capdeville R, Talpaz M. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2167–76.
4. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, Merx K, Schwindel U, Schoch C, Hehlmann R, Hochhaus A. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(8):1659–69.
5. Ross DM, Branford S, Moore S, Hughes TP. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia*. 2006;20(4):664–70.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gathmann I, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408–17.
7. Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Dorlhiac-Llacer PE, Etienne G, Clark RE, Flinn I, Nakamae H, Hochhaus A, Saglio G, Kantarjian HM, Donohue B, Deng W, Menssen HD, Hughes TP. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of ENESTnd [abstract]. *Blood*. 2014;124(21):4541.
8. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–12. doi: 10.1038/leu.2012.181.
9. ARIAD Pharma Reports Approval Of Iclusig In Canada – Quick Facts. Accessed: 4/6/2015 7:46 AM ET. Available from: <http://cml-stop.ru/>, <http://www.ariad.com>, <http://www.iclusig.com>
10. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T, Inyutkina N, Chucavina M. Efficacy of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 109 patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Haematologica*. 2007;92(Suppl. 1):532. Abstr. 1496.
11. Vysotskaya LL, Trifonova EV, Golenkov AK. Эффективность лечения хронического миелолейкоза Гливеком в широкой клинической практике [Efficacy of Glivec in the treatment of chronic myeloid leukemia in routine clinical practice]. *Гематология и трансфузиология*. 2008;53(6):17–22 (in Russian).
12. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T. Clinical aspects of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 132 patients with chronic myeloid leukemia. Abstract book of 19th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 5–8 February 2008. Paris; 2008. p. 289. Abstr. 26.



13. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV. Effektivnost' programmy lecheniya khronicheskogo mieloleukoza Glivekom v shirokoy klinicheskoy praktike [Efficacy of the Glivec-based treatment program for chronic myeloid leukemia in routine clinical practice]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008;18:9–13 (in Russian).
14. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV, Gurov AN. Organizatsionnye i klinicheskie aspekty lecheniya khronicheskogo mieloleukoza Glivekom v shirokoy klinicheskoy praktike [Organizational and clinical aspects of treatment of chronic myeloid leukemia with Glivec in routine clinical practice]. *Vestnik gematologii*. 2008;4(4):29–32 (in Russian).
15. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV, Mitina TA, Lutsкая TD, Kataeva EV, Dudina GA, Chernykh YuB, Buravtsova IV, Gurov AN, Golenkov RV. Effektivnost' lecheniya bol'nykh khronicheskimi mieloleukozom imatinibom v shirokoy klinicheskoy praktike [Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice]. *Onkogematologiya*. 2012;(3):17–21 (in Russian).
16. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Tryphonova EV, Mytyna TA, Lutsкая TD, Chernykh UB, Kataeva EB, Dudina GA, Buravtsova IV. Cytogenetic response in correlation with imatinib median daily dose in non-selected patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving imatinib in routine practice. *ELN Frontiers Meeting 2012. Myeloid Neoplasms: Approaching cure*. Istanbul, Turkey, 9–11 November 2012. Abstr. 9. p. 10. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10295/infoboxContent10296/ELN_Abstracts_2012.pdf
17. Vysotskaya LL, Golenkov AK, Triphonova EV, Mitina EV, Lutsкая TD, Chernykh UB, Kataeva EB, Dudina GA. Intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *Abstracts of ELN Frontiers Meeting 2014*. Berlin, Germany, 16–19 October 2014. p. 26. Abstract 29. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10501/infoboxContent10502/NORE1401ELN-Frontiers2014AbstractbookletPP2.pdf
18. Vysotskaya L, Golenkov A, Tryphonova E, Mitina T, Lutsкая T, Chernykh Y, Kataeva E, Dudina G. Efficacy of intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *36th EORTC-Pamm Meeting*. Marseille, France, 21–24 January 2015. *Bioguided Oncology*, 2015;33:111.
19. Vysotskaya LL, Golenkov AK, Trifonova EV, Mitina TA, Lutsкая TD, Kataeva EV, Dudina GA, Zakharov SG, Buravtsova IV, Chernykh YuB, Belousov KA. Effektivnost' inhibitora tirozinkinaz vtoroy linii v lechenii markerno-retsidivnykh/rezistentnykh khronicheskikh mieloleukozov [Efficacy of a second-line tyrosine kinase inhibitor in the treatment of marker-relapsing / resistant chronic myeloid leukemias]. In: *Materials of the XXII congress "The man and the drug"*. Moscow, Russia, 6–10 April 2015. Moscow; 2015. p. 30 (in Russian).

Long-term results of target therapy with first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

Vysotskaya L.L. • Golenkov A.K. • Trifonova E.V. • Mitina T.A. • Kataeva E.V. • Chernykh Yu.B.

Aim: To assess long-term efficacy of first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in non-selected patients with chronic myeloid leukemia in a real-life clinical setting.

Materials and methods: The assessment is based on long-term results of a prospective single center comparative clinical trial that was based on non-selected groups of 116 patients with various stages of chronic myeloid leukemia being treated with a first generation tyrosine kinase inhibitor imatinib, and of 44 patients being treated with a second generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib. We analyzed all-cause mortality, progression-free survival from April 2005 to April 2013, with a median of the follow-up of 128 months.

Results: In 116 patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, the Kaplan-Meier survival estimate was 120 months. In 44 patients at an early chronic phase, 5-year overall survival and progression-free survival was 93.2% and 8-year overall and progression-free survival was 79.5%.

In 44 patients at a late chronic stage, 5-year overall and progression-free survival was 95.5%, 8-year overall and progression-free survival, 72.7%. In 28 patients at acceleration phase, 5-years overall survival was 78.6% and 8-year overall survival, 46%. Median of overall survival in patients treated with nilotinib was not reached. During 78.6 months of combination treatment with cytotoxic agents, tyrosine kinase inhibitors of the first (imatinib) and second line (nilotinib), overall survival was 100%.

Conclusion: In clinical practice, inclusion of patients with chronic myeloid leukemia and imatinib resistance (disease relapse) or imatinib intolerance into the treatment program with frontline therapy with general cytotoxic agents and thereafter with first- and second-line tyrosine kinase inhibitors significantly improves overall survival.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, total survival.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-60-65

Vysotskaya Lyudmila Leonidovna – PhD, Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

✉ 61/2-9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 953 86 07. E-mail: nora.mila@yandex.ru

Golenkov Anatoliy Konstantinovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Trifonova Elena Viktorovna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Mitina Tat'yana Alekseevna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Kataeva Elena Vasil'evna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Chernykh Yuliya Borisovna – Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Результаты лечения острого миелобластного лейкоза в реальной клинической практике

Белоусов К.А. • Голенков А.К. • Катаева Е.В.

Белоусов Кирилл Александрович – мл. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 81.
E-mail: k_bel88@mail.ru

Голенков Анатолий Константинович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Катаева Елена Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии¹

Цель – изучить эффективность программы «7+3» в группах пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), сформированных по неселективному принципу.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (карты стационарного и амбулаторного больного) 105 пациентов с ОМЛ, находившихся на лечении в отделении гематологии и иммунотерапии МОНКИ с января 2002 по декабрь 2011 г. Изучали клинико-гематологическую характеристику пациентов, оценивали частоту ремиссии в зависимости от возраста, уровня сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и временного периода от установления диагноза до начала терапии, а также общую выживаемость.

Результаты. В общей группе пациентов стандартная программа «7+3» лечения ОМЛ оказалась эффективной у 58%. Из 17 пациентов с уровнем ЛДГ в пределах нормы ремиссия достигнута в 70,5% случаев, у 53 пациентов с повышенным уровнем ЛДГ – в 50,9% случаев ($p < 0,05$). У больных в возрасте от 18 до 30 лет частота ремиссии была 81%, от 31 до 60 лет – 61%. У пожилых пациентов (от 60 лет и старше) ремиссия была получена в 29% случаев ($p < 0,05$ при сравнении с каждой из двух других возрастных

групп). На достижение ремиссии влияли сроки от момента установления диагноза до начала терапии: при интервале более 10 дней она достигнута у 16,7%, менее 10 дней – 60,8% ($p < 0,05$).

Медиана общей выживаемости составила 11 месяцев в общей группе больных, 15 месяцев у пациентов, достигших ремиссии после 2 курсов терапии, и 6 месяцев в группе пациентов, не ответивших на лечение. Сравнение 2 групп пациентов с разными вариантами ОМЛ не выявило различий по результатам лечения: общая выживаемость при M0–M2 была 11 месяцев, при M4–M5 – 10 месяцев.

Заключение. Лечение пациентов с ОМЛ по программе «7+3» характеризуется хорошим противоопухолевым эффектом. На достижение ремиссии влияют: возраст больного, сроки начала лечения, концентрация ЛДГ. Результаты, полученные в группе больных, сформированной по неселективному принципу, сопоставимы с опубликованными данными по селективным группам больных.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, эффективность терапии, неселективные группы пациентов.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-66-71

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) относится к наиболее тяжелым формам онкогематологических заболеваний и характеризуется выраженным подавлением нормального кроветворения за счет лейкоэмического замещения бластными клетками

костного мозга, что, в свою очередь, служит причиной развития таких клинических проявлений болезни, как анемия, геморрагический синдром и иммунодефицитное состояние. Эта наиболее частая форма острых лейкозов подразделяется по классификации FAB (French-American-British) на



восемь подвариантов [1]. В России ежегодно диагностируется до 1500 новых случаев ОМЛ [2].

К принципиальным вопросам терапии ОМЛ следует отнести выделение периодов индукции, консолидации (постремиссионной терапии), поддерживающего лечения, а также лечения рецидивов. Подобная структуризация программного лечения позволяет сфокусировать химиотерапевтические ресурсы на отдельных его фазах с целью получения более эффективных клинических результатов, что выражается в клинико-гематологической ремиссии и увеличении общей выживаемости. Введение высокодозной консолидации, по мнению некоторых авторов, сопряжено с более высокими положительными результатами [3], однако в других работах это не нашло подтверждения [4].

Наиболее эффективной комбинацией цитостатических препаратов при терапии ОМЛ считается сочетанное применение продолжительной инфузии цитарабина и трехдневное назначение антрациклинов (так называемая программа «7+3»). Варьирование доз применяемых цитостатических препаратов в пределах данной программы существенно не влияет на результаты лечения ОМЛ. Тем не менее существуют данные, свидетельствующие об улучшении клинических результатов при увеличении дозы антрациклинов и включении в программу этопозида в фазе индукционного лечения [3]. В настоящее время активно ведется поиск мутаций в лейкозных генах в клетках ОМЛ, которые в перспективе могут стать мишенью для проведения таргетной терапии. Среди таких мутаций прежде всего следует отметить Flt3, NPM1 и CEPRA [5]. Выявление этих цитогенетических факторов может свидетельствовать о благоприятном, промежуточном или неблагоприятном прогнозе лечения ОМЛ [6].

Большое значение в терапии ОМЛ имеет возраст пациентов. Так, пациентам в возрасте до 60 лет может быть рекомендована аллогенная трансплантация стволовых кровяных клеток, в то время как в более старшей группе (старше 60 лет) показана стандартная химиотерапия.

Цель исследования – изучить эффективность применения химиотерапевтической программы «7+3» у пациентов, включенных в исследование по неселективному признаку.

Материал и методы

Настоящая работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе медицинской документации (медицинских карт стационарного больного (форма 003-у)

и медицинских карт амбулаторного больного (форма 025-у)) 105 пациентов с ОМЛ, поступавших для лечения в отделение клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с января 2002 по декабрь 2011 г. Изучались клинико-гематологическая характеристика пациентов, процент ремиссий, показатели общей выживаемости. Тип ОМЛ определялся с использованием цитохимических и иммунофенотипических методов диагностики согласно классификации FAB. Среди клинико-гематологических факторов особое внимание уделяли возрасту пациентов, времени от момента установления диагноза до начала терапии, уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и влиянию этих факторов на результаты лечения. В анализ были включены пациенты, прошедшие не менее одного курса индукционной химиотерапии. Общая выживаемость считалась с момента начала терапии и до потери контакта с пациентом после выписки из отделения или отсутствия информации о нем в поликлинике. Показатели общей выживаемости были рассчитаны по методу Каплана – Мейера и отображались в форме кривых выживаемости. Достоверность определялась по t-критерию Стьюдента.

Всем пациентам после установления диагноза ОМЛ проводили 2 индукционных курса по схеме «7+3», включавших двухчасовую инфузию цитарабина (препарат Цитозар) 200 мг/сут ежедневно в течение 7 дней, а также антрациклины: даунорубин в суточной дозе 45 мг/м² (69,6%), доксорубин 30 мг/м² (22,8%) или идарубин 12 мг/м² (7,6%) в течение 3 дней. После 2 индукционных курсов пациенту проводили стерильную пункцию. В случае если по ее результатам диагностировали ремиссию, на этапе консолидации лечение продолжали по той же программе в количестве 2 курсов. Далее проводили поддерживающее лечение в течение 2 лет, используя программу «7+3» с интервалом в 6 недель. При достижении предельной кумулятивной дозы антрациклинов (400 мг/м² для даунорубина, 500–550 мг/м² для доксорубина, 150–290 мг для идарубина) поддерживающее лечение проводили пролонгированной 2-часовой инфузией цитарабина 200 мг/сут в течение 7 дней с интервалом в 6 недель. Для лечения первичной резистентности или рецидивных форм ОМЛ применяли программу «7+3» с добавлением этопозида 100 мг/м² в течение 5 дней.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов у 72 (68,5%) были диагностированы

Общая характеристика пациентов с острым миелобластным лейкозом, включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n = 105)
Морфологические варианты ОМЛ (классификация FAB), n (%)	
острый миелобластный лейкоз M0–M2	72 (68,5)
острый миелонобластный лейкоз M4	33 (31,5)
Пол, n (%)	
мужской	45 (42,8)
женский	60 (57,2)
Возраст, годы	18–72
Медиана возраста, годы	49
Диагноз установлен на основании:	
цитоморфологического и цитохимического исследований аспирата костного мозга, %	93,3
данных иммунофенотипического исследования аспирата костного мозга, %	6,7

M0–M2 варианты ОМЛ, у 33 (31,5%) – M4–M5. Отмечалось практически равное распределение по полу (57,2% женщин, 42,8% мужчин). Медиана возраста – 49 лет с колебаниями от 18 до 72 лет. Основой для диагностики служили аспираты костного мозга с цитоморфологической характеристикой (100%) с обязательным цитохимическим подтверждением (93,3%). Иммунофенотипическое исследование аспирата костного мозга проведено (при невозможности цитохимического подтверждения) у 6,7% пациентов (таблица).

Общее количество ремиссий составило 58%. Медиана общей выживаемости – 11 месяцев, 2-летняя выживаемость в общей группе пациентов – 27%.

Одним из факторов вероятного прогноза эффективности индукционной терапии и сроков

общей выживаемости рассматривался уровень ЛДГ в дебюте заболевания. Для этого пациенты были разделены на 2 группы: с нормальным (≤ 295 Ед/л) – 1-я группа и с повышенным уровнем ЛДГ (> 295 Ед/л) – 2-я группа. В 1-й группе среднее значение ЛДГ было $204 \pm 28,5$ Ед/л, во 2-й группе – 1026 ± 366 Ед/л. В 1-й группе процент полученных после индукционного лечения ремиссий достиг 70,5%, во 2-й – 50,9%. Исходно высокий уровень ЛДГ коррелировал с меньшим количеством ремиссий ($p < 0,05$), однако на общую выживаемость концентрация ЛДГ не оказывала значимого влияния (средняя общая выживаемость в 1-й группе была $16,8 \pm 3,54$ месяца, во 2-й группе $14,7 \pm 3,32$ месяца) ($p > 0,05$).

Для анализа результатов терапии пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста они были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошел 21 пациент от 18 до 30 лет, во 2-ю – 60 больных от 31 до 60 лет и в 3-ю – 24 человека старше 60 лет. При сравнении результатов лечения оказалось, что в 1-й группе ремиссии удалось достигнуть у 81% пациентов, тогда как во 2-й группе – у 61,6% ($p < 0,05$). Меньший процент ремиссий (29,1%) отмечен при анализе данных 3-й группы (старше 60 лет), что статистически значимо отличалось от результатов 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$). Медиана общей выживаемости и в 1-й, и во 2-й группе составила 11 месяцев, а в 3-й – 7 месяцев. Медиана общей выживаемости пациентов, не достигших ремиссии, во всех группах практически не различалась – 6 месяцев в 1-й группе, 5 месяцев во 2-й и 5,5 месяца – в 3-й.

На основании данных историй болезни 91 пациента с ОМЛ проведен анализ результатов лечения в зависимости от длительности промежутка от установления диагноза до начала цитостатической терапии (рис. 1). У пациентов, лечение которых началось не позже 10 дней

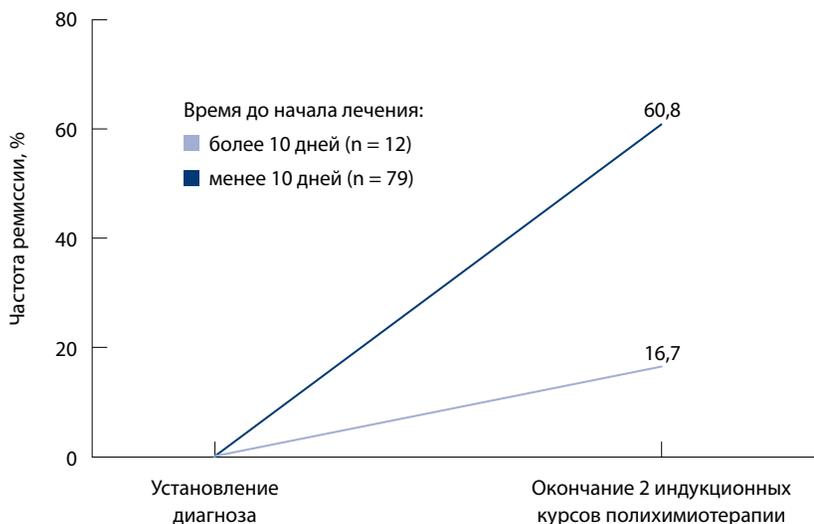


Рис. 1. Количество ремиссий у 91 пациента с острым миелобластным лейкозом в зависимости от времени до начала лечения; $p < 0,05$

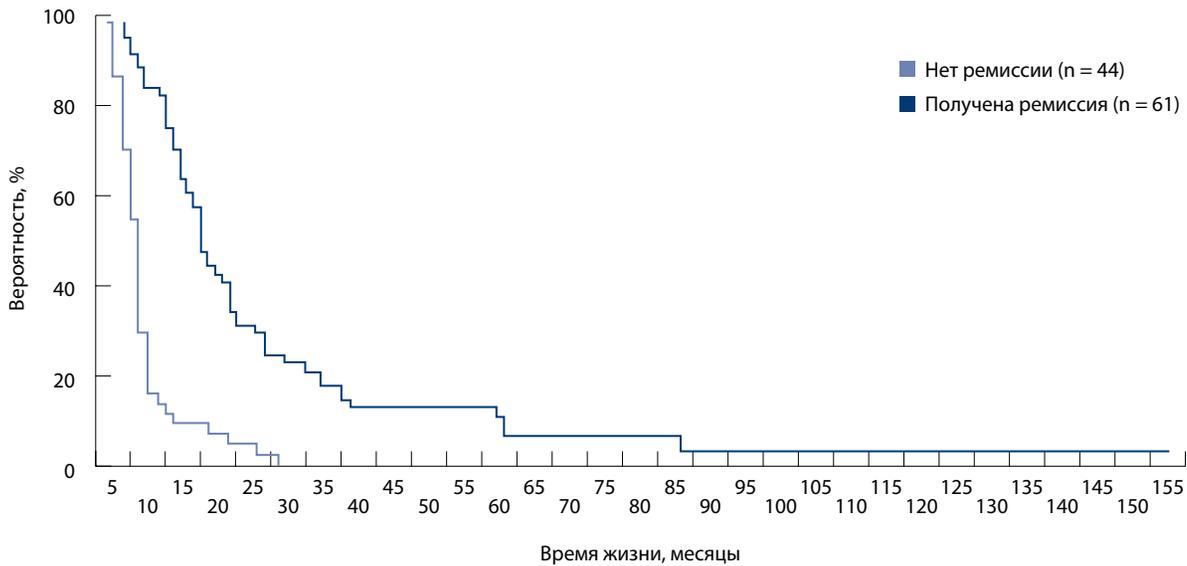


Рис. 2. Общая выживаемость 105 пациентов с острым миелобластным лейкозом в зависимости от ответа на индукционную химиотерапию; $p < 0,05$

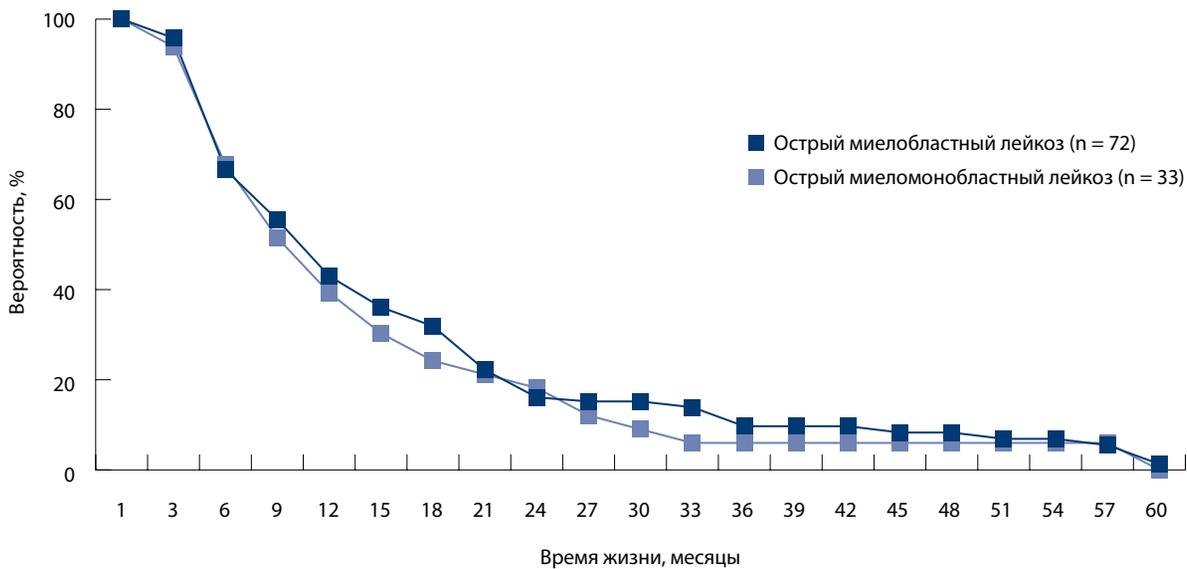


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от типа острого миелобластного лейкоза; $p > 0,05$

с момента установления диагноза, ремиссия была достигнута в 60,8% случаев. В группе пациентов, у которых лечение было начато позднее 10 дней, процент ремиссий после индукционного лечения составил 16,7% ($p < 0,05$).

Представляли интерес также показатели общей выживаемости пациентов с ОМЛ в зависимости от ответа на индукционное лечение (рис. 2). Сравнивая медиану общей выживаемости пациентов, у которых была получена ремиссия после

индукционного лечения, и группу пациентов с аналогичным показателем, но не достигших ремиссии, установлено, что общая выживаемость была 15 и 6 месяцев соответственно ($p < 0,05$).

Сравнение 2 групп пациентов с разными вариантами ОМЛ по классификации FAB – M0–M2 и M4–M5 – не выявило значимых различий в результатах лечения (рис. 3). Медиана общей выживаемости в группе пациентов с ОМЛ M0–M2 составила 11 месяцев, M4–M5 – 10 месяцев.

Обсуждение и заключение

В настоящем ретроспективном исследовании были изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с ОМЛ по стандартной химиотерапевтической программе «7+3» (цитарабин+антрациклин) в реальной клинической практике. Актуальность работы определялась тем, что в литературе недостаточно полно освещена результативность этой программы в группах пациентов, сформированных по неселективному принципу. В наше исследование включены пациенты с ОМЛ нескольких возрастных групп, различающиеся по тяжести состояния, наличию коморбидности и осложненности течения заболевания.

Среди вероятных факторов прогноза эффективности индукционной терапии мы рассмотрели возраст пациентов на момент дебюта заболевания, исходный уровень сывороточной ЛДГ, длительность промежутка от установления диагноза до начала цитостатической терапии. Молодой возраст, ранние сроки начала лечения, а также исходно нормальный уровень ЛДГ благоприятно влияли на эффективность индукционной терапии и вероятность наступления клинико-гематологической ремиссии. Наоборот, начало заболевания в более зрелом возрасте, отсроченные сроки начала терапии, повышенный уровень ЛДГ отрицательно сказывались на прогнозировании эффективности лечения. Исходный уровень ЛДГ и вариант ОМЛ по классификации FAB значимо не влияли на общую выживаемость.

В работе С.В. Семочкина и соавт. 2-летняя общая выживаемость больных с ОМЛ, находившихся на стандартной программе «7+3», составила $39,2 \pm 5,0\%$, число полученных полных ремиссий – 58,8%, а в группе сравнения, где применялась высокодозная консолидация, аналогичные показатели равнялись $28,5 \pm 4,8\%$ и 55,8% соответственно [4]. Е.Н. Паровичникова и соавт. получили следующие результаты: в группе пациентов с ОМЛ, леченных по схеме «7+3» с этопозидом, 3-летняя общая выживаемость была 27%, при этом в программе «7+3» с высокодозной поддерживающей терапией этот показатель увеличился до 38% [3].

Согласно данным R.B. Walter и соавт., выживаемость пациентов с ОМЛ на стандартных режимах «7+3» коррелирует с цитогенетическими рисками, которые связаны с экспрессией генов Flt3, NPM1, CEPRA и возрастом пациентов. Так, в ретроспективном исследовании, где были проанализированы результаты лечения более 2000 пациентов с ОМЛ на стандартных режимах химиотерапии, 5-летняя общая выживаемость была только 7% [7].

Таким образом, полученные нами результаты – частота ремиссии 58%, общая выживаемость в целом по группе 11 месяцев, у отживших на лечение пациентов 15 месяцев, а 2-летняя общая выживаемость 27% – оказались сопоставимыми с опубликованными данными исследований с участием селективных групп пациентов. ☺

Литература

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
2. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20(3 Прил. 1):52–90.
3. Паровичникова ЕН, Клясова ГА, Соколов АН, Куликов СМ, Савченко ВГ. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. В: Савченко ВГ, ред. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012. с.155–206.
4. Семочкин СВ, Толстых ТН, Лунин ВВ, Хуажева НК, Костин АИ, Черныш СА, Почтарь МЕ, Иванова ВЛ. Обоснование поддерживающей терапии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами моложе 65 лет по данным ретроспективного анализа в протоколах ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007. Клиническая онкогематология. 2014;7(4):564–72.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059–74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689.
6. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
7. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, Ravandi F, Faderl SH, Tallman MS, Appelbaum FR, Estey EH. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M.D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1766–71. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1066.



References

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- Davydov MI, Aksel' EM. Zabolevaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleeniya Rossii i stran SNG v 2007 g. [Incidence of malignant neoplasms in Russia and GUS countries in 2007]. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009;20(3 Suppl 1):52–90 (in Russian).
- Parovichnikova EN, Klyasova GA, Sokolov AN, Kulikov SM, Savchenko VG. Klinicheskiy protokol OML-01.10 po lecheniyu ostryykh mieloidnykh leykozov vzroslykh [The clinical protocol AML-01.10 for the treatment of acute myeloid leukemia in adults]. In: Savchenko VG, editor. Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi [The programmed treatment of blood disorders]. Moscow: Praktika; 2012. p. 155–206 (in Russian).
- Semochkin SV, Tolstykh TN, Lunin VV, Khuazheva NK, Kostin AI, Chernysh SA, Pochtar' ME, Ivanova VL. Obosnovanie podderzhivayushchey terapii u patsientov s ostrymi mieloidnymi leykozami molozhe 65 let po dannym retrospektivnogo analiza v protokolakh OML-2000 i OML-2007 [Rationale for maintenance treatment of patients with acute myeloid leukemia below 65 years of age according to data of a retrospective analysis of protocols AML-2000 and AML-2007]. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(4):564–72 (in Russian).
- Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059–74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, Ravandi F, Faderl SH, Tallman MS, Appelbaum FR, Estey EH. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1766–71. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1066.

The results of treatment of acute myeloid leukemia in everyday clinical practice

Belousov K.A. • Golenkov A.K. • Kataeva E.V.

Aim: To assess efficacy of the “7+3” regimen in non-selective groups of patients with acute myeloid leukemia (AML).

Materials and methods: We retrospectively assessed medical documentations (in- and out-patient case histories) of 105 AML patients who were on treatment in MONIKI from January 2002 to December 2011, with evaluation of clinical and hematological characteristics of patients, remission rates depending on age, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels and time from diagnosis to the start of treatment, as well as overall survival.

Results: In total, the standard regimen “7+3” was effective in 58% of AML patients. Remission was achieved in 70.5% of 17 patients with normal LDH levels and in 50.9% of 53 patients with high LDH levels ($p < 0.05$). In the patients aged from 18 to 30 years, the remission rate was 81%, in those from 31 to 60 years, in 61%. In the elderly patients (from 60 years and older), remission was achieved in 29% of cases ($p < 0.05$ compared to each of two other age groups). Remission was associated with the time from diagnosis to the start of treatment,

being 16.7% in those where this time period exceeded 10 days and 60.8% in those where this time was less than 10 days ($p < 0.05$).

The median overall survival was 11 months in the total group, 15 months in the patients who achieved remission after 2 treatment cycles and 6 months in those who did not respond to treatment. Comparison of the 2 groups with different AML types did not reveal any difference in the treatment results: overall survival in M0–M2 was 11 months and in M4–M5 10 months.

Conclusion: Treatment of AML patients with “7+3” regimen provides a good anti-tumor effect. Achievement of remission depends on patient age, time to the start of treatment and LDH levels. The results obtained in non-selective group of patients are comparable to those published on selected group of patients.

Key words: acute myeloid leukemia, treatment effectiveness, non-selective group of patients.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-66-71

Belousov Kirill Aleksandrovich – Junior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 81.

E-mail: k_bel88@mail.ru

Golenkov Anatoliy Konstantinovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Kataeva Elena Vasil'evna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Цитогенетические эффекты низких доз нейтронов в клетках млекопитающих

Корякина Е.В. • Потетня В.И.

Корякина Екатерина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела радиационной биофизики¹
✉ 249036, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Королева, 4, Российская Федерация. Тел.: +7 (484) 399 70 13.
E-mail: ek-koryakina@mrrc.obninsk.ru

Потетня Владимир Иванович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела радиационной биофизики¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, 10, Российская Федерация

Актуальность. В связи с облучением больших групп людей в малых дозах при лечебных и диагностических процедурах и потребностью прогнозирования канцерогенного риска облучения представляется актуальным изучение закономерностей биологических эффектов малых доз радиации. Относительно мало исследованы особенности биологического действия нейтронного излучения и его эффекты на цитогенетическом уровне в области малых доз, при этом они могут быть важны при проведении нейтронной терапии и разработке нормативных документов по радиационной защите на ускорителях ионов, в том числе терапевтического назначения.

Цель – изучение закономерностей образования структурных повреждений хромосом в клетках млекопитающих при действии быстрых нейтронов в области доз до 1 Гр.

Материал и методы. Цитогенетическую эффективность нейтронов с энергией 14,5 МэВ исследовали на лимфоцитах крови человека и клетках китайского хомячка CHO-K1. Диапазон доз нейтронов составлял 0,1–1,2 Гр, мощностей доз – 0,3–60 мГр/мин, частота следования импульсов – 50, 5, и 0,017 Гц. Приготовление

препаратов хромосом проводили по общепринятым стандартным методикам. При анализе учитывали весь спектр aberrаций хромосом.

Результаты. В исследованном диапазоне доз нейтронов для обеих клеточных культур наблюдалась одинаковая закономерность: резкий подъем выхода aberrаций хромосом при дозах 0,12–0,15 Гр, замедление роста числа aberrаций с увеличением дозы нейтронов до 0,3–0,5 Гр, далее стандартная дозовая зависимость. Указанная закономерность выявлена как по суммарной частоте aberrаций хромосом, так и по частоте дицентриков (лимфоциты) и парных фрагментов (CHO-K1).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о проявлении феномена гиперчувствительности и индуцированной радиорезистентности в клетках лимфоцитов человека и китайского хомячка при действии нейтронов с энергией 14,5 МэВ.

Ключевые слова: aberrации хромосом, нейтронное излучение, низкие дозы, гиперчувствительность, индуцированная радиорезистентность.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-72-78

В последние годы возрождается интерес к изучению биологического действия нейтронов, обусловленный в частности необходимостью радиобиологически обоснованного решения практических задач онкотерапии и радиационной защиты.

Несмотря на определенные недостатки дозового распределения в теле пациента, нейтроны потенциально могут занять достаточно обширную нишу в арсенале лучевой терапии. Знание закономерностей действия нейтронов в области малых доз важно в плане радиационной



защиты и для онкологии, поскольку нейтроны составляют основную величину фона на современных терапевтических комплексах ускорителей протонов и ионов, а также на атомных реакторах.

В 1990-е гг. на клетках млекопитающих был обнаружен нерегулярный ход дозовых кривых выживаемости в диапазоне доз γ -излучения до 1 Гр, который получил название феномена/эффекта гиперчувствительности – индуцированной радиорезистентности (ГЧ/ИР) [1]. Он проявлялся в наличии начального участка с высокой радиочувствительностью, за ним следовала область более или менее выраженного плато, а затем был переход к регулярной линейно-квадратичной зависимости. Как полагают, феномен обусловлен особенностями работы репарационных систем клеток млекопитающих и, возможно, связан с такими феноменами, как адаптивная реакция и обратный эффект мощности дозы [2].

Ретроспективный анализ результатов экспериментальных исследований показал, что этот двойной феномен наблюдался раньше и в цитогенетических исследованиях. В работе А.В. Севаньяева, где впервые было продемонстрировано наличие плато на начальном участке дозовой кривой выхода аберраций хромосом в лимфоцитах человека после воздействия γ -излучения [3], отчетливо проявляется участок гиперчувствительности, но это не привлекло внимания исследователей.

Впоследствии феномен ГЧ/ИР регистрировали на разных линиях нормальных и опухолевых клеток при действии не только рентгеновского или γ -излучения, но и протонов, пи-мезонов, альфа-частиц, ионов углерода [2, 4, 5, 6]. При действии нейтронов со средней энергией 2,5 МэВ на клетки V-79 феномен ГЧ/ИР не проявлялся [7], так же как и при облучении нейтронами с энергией 14–15 МэВ клеток меланомы человека при высокой (40 мГр/мин) мощности дозы, но при низкой (0,8 мГр/мин) обнаруживался по тестам выживаемости и образования аберраций хромосом [8].

Целенаправленных работ, посвященных феномену ГЧ/ИР при цитогенетическом действии нейтронов разных энергий на клетки млекопитающих, проведено не было, поскольку пик исследований пришелся на годы, предшествующие его обнаружению. Так, в цитогенетических исследованиях на лимфоцитах человека в стадии G_0 показано, что в отличие от γ -излучения при воздействии нейтронов со средней энергией

0,04, 0,09, 0,35, 0,7, 0,85 МэВ наблюдается линейная зависимость выхода аберраций хромосом от дозы в диапазоне 2–170 сГр, то есть в области возможного проявления эффекта ГЧ/ИР [9], а для нейтронов с энергией 14,7 МэВ – линейно-квадратичная [9, 10, 11].

Таким образом, к настоящему времени нет надежных количественных данных о биологических эффектах, вызванных низкими дозами нейтронных излучений. И следовательно, нельзя однозначно определить, дают ли экстраполяции с высоких доз завышенные или, наоборот, заниженные оценки радиобиологического эффекта и радиационных рисков при низких дозах. При этом крайне важными представляются полнота и надежность физико-дозиметрических характеристик полей действующего излучения, поскольку от спектрально-дозового состава излучения существенным образом зависит величина биологического эффекта.

В настоящей работе исследовали влияние нейтронного излучения с энергией 14–15 МэВ в низких дозах (до 1 Гр) на выход аберраций хромосом в клетках млекопитающих *in vitro*.

Материал и методы

Цитогенетическую эффективность нейтронов с энергией 14,5 МэВ, генерируемых импульсными нейтронными генераторами (ИНГ-031 на запаянных трубках и И-100 с источником плазменного фокуса), исследовали на двух тест-системах: клетках китайского хомячка СНО-К1 в стационарной фазе роста и лимфоцитах периферической крови человека в стадии G_0 . В каждом отдельном эксперименте образцы цельной крови или суспензии клеток китайского хомячка облучали в стеклянных флаконах Карреля, установленных друг под другом, располагая верхний флакон с клетками вплотную к кожуху трубки, то есть на расстоянии 5 мм от мишени генератора. В связи с низким выходом нейтронов все флаконы с клетками облучали одновременно (одно и то же время), величина дозы зависела от расстояния до мишени генератора.

Для соблюдения условий протонного равновесия при облучении нейтронами с энергией 14,5 МэВ в каждый флакон наливали 3 мл клеточной суспензии, что обеспечивало необходимую толщину слоя жидкости (2,5–3 мм).

Облучение флаконов с цельной кровью на импульсном генераторе нейтронов ИНГ-031 проводили с частотой следования импульсов 5 и 50 Гц, клеток китайского хомячка – 50 Гц в диапазоне поглощенных доз 0,1–0,8 Гр. Во время облучения

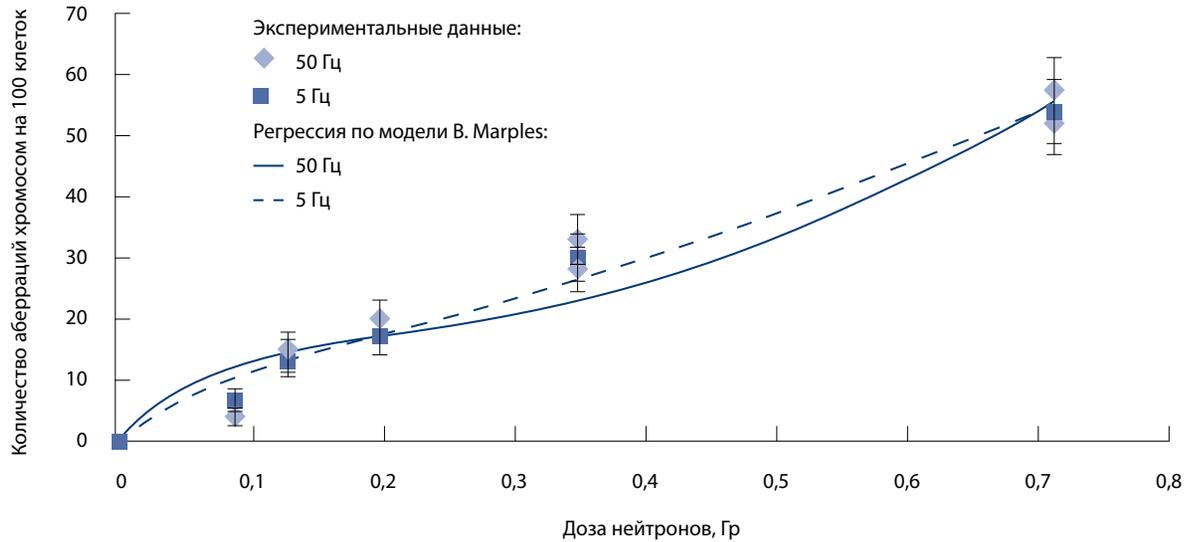


Рис. 1. Дозовые зависимости выхода aberrаций хромосом в лимфоцитах человека при действии импульсного нейтронного излучения с энергией 14,5 МэВ и частотами следования импульсов 5 и 50 Гц (аппроксимация по модели В. Marples [2])

лимфоцитов нейтронами на генераторе с источником плазменного фокуса (длительность импульса порядка 40 нс, частота $1,7 \times 10^{-3}$ Гц) флаконы с кровью находились при температуре тающего льда (0 °С). Особенности дозиметрии нейтронов и сопутствующего γ -излучения описаны нами ранее [12, 13].

Клетки до и после облучения культивировали по стандартным методикам [13, 14]. Клетки китайского хомячка облучали в стационарной фазе роста на 5-й день после пересева. В экспериментах с лимфоцитами периферической крови человека в стадии покоя (G_0) использовали полумикрометод культивирования, облучая цельную кровь (двух здоровых доноров-мужчин 40 лет). Приготовление препаратов метафазных пластинок первого митоза проводили по стандартным методикам. При анализе aberrаций хромосом учитывали весь спектр повреждений, видимых при обычном окрашивании по методу Гимза.

Статистическую обработку результатов и регрессионный анализ дозовых кривых осуществляли с помощью стандартных методов, реализованных в программных средствах Microsoft Excel, Microcal Origin. Кроме того, для аппроксимации экспериментальных данных, где наблюдался эффект ГЧ/ИР, применяли формулу, вытекающую из модели индуцированной резистентности для выживаемости клеток млекопитающих [2]:

$$S = \exp \{ -\alpha [1 + (\alpha_s / \alpha - 1) \exp(-D/D_c)] D - \beta D^2 \}$$

Поскольку суммарная частота видимых в световой микроскоп нестабильных aberrаций

хромосом, Y_{tot} , и выживаемость S связана соотношением [15, 16]

$$S = \exp(-Y_{tot}),$$

то

$$Y_{tot} = \alpha [1 + (\alpha_s / \alpha - 1) \exp(-D/D_c)] D - \beta D^2,$$

где α и β – параметры стандартной линейно-квадратичной зависимости, α_s – начальный наклон дозовой кривой на участке гиперчувствительности, D_c – переходная доза от участка гиперчувствительности к участку плато (индуцированной резистентности).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены дозовые зависимости выхода aberrаций хромосом в лимфоцитах человека в стадии G_0 при действии импульсного нейтронного излучения с энергией 14,5 МэВ в диапазоне низких доз при частотах следования импульсов 5 и 50 Гц. В первую очередь необходимо отметить, что выход aberrаций хромосом в лимфоцитах человека не зависел от частоты следования импульсов при облучении и в целом соответствовал дозовой зависимости выхода aberrаций хромосом, полученной ранее в лаборатории на генераторе непрерывного действия [9].

Однако во всех четырех проведенных экспериментах проявляется одинаковая закономерность, которую поэтому нельзя отнести лишь на счет статистического разброса данных и которая в целом согласуется с известным феноменом ГЧ/ИР: низкий выход aberrаций хромосом при дозах ниже 0,1 Гр и его резкое нарастание при дозах 0,12–0,15 Гр (проявление гиперчувствительности),

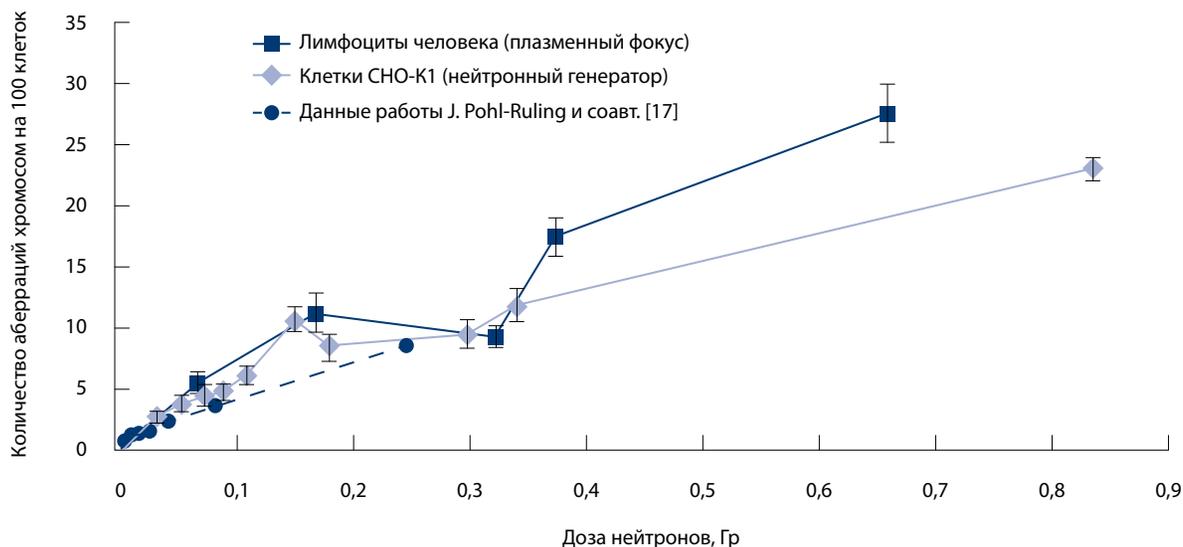


Рис. 2. Цитогенетический эффект нейтронного излучения с энергией 14,5 МэВ при низких дозах в лимфоцитах человека и клетках китайского хомячка CHO-K1

замедление роста частоты aberrаций хромосом в диапазоне 0,12–0,2 Гр (участок индуцированной резистентности) и снова увеличение выхода aberrаций хромосом.

Формально экспериментальные точки удовлетворительно описываются как линейной зависимостью, так и зависимостью, вытекающей из модели индуцированной радиорезистентности В. Marples [2]. По модели величина переходной дозы, D_0 , от участка гиперчувствительности к участку плато составляет 0,14 Гр. В случае линейной зависимости ее наклон оказывается почти в 4 раза выше, чем линейный коэффициент линейно-квадратичной регрессии при непрерывном облучении [9], подчеркивая формальный характер линейной аппроксимации.

Модель В. Marples исходит из отсутствия порога эффекта гиперчувствительности, но первые дозовые точки (< 0,1 Гр, см. рис. 1) не согласуются с этим постулатом модели. Сравнение с результатами совместного исследования 14 европейских лабораторий [17, рис. 2] показало, что выход aberrаций хромосом при дозах до 0,1 Гр совпадает с полученными нами результатами. Анализ дозовых кривых как выхода aberrаций хромосом, так и выживаемости клеток млекопитающих при дозах ниже 1 Гр в опубликованных результатах исследований позволяет сделать вывод, что нельзя исключить наличие порога проявления эффекта гиперчувствительности в диапазоне 0,05–0,1 Гр (который может зависеть от вида излучения, типа клеток и пр.) [15, 16].

Таким образом, представленные данные в целом согласуются с предположением о наличии участков ГЧ/ИР на дозовой кривой выхода aberrаций хромосом в клетках лимфоцитов человека. Модель индуцированной радиорезистентности В. Marples, разработанная для описания начального участка (до 1 Гр) дозовой кривой выживаемости клеток млекопитающих, вполне успешно описывает экспериментальные данные и по выходу aberrаций хромосом (что неудивительно, учитывая тесную корреляцию обоих клеточных эффектов).

Эксперименты, результаты которых были представлены, не имели целью исследование эффекта ГЧ/ИР. Именно поэтому были проведены дополнительные расчетно-экспериментальные дозиметрические исследования, подтвердившие надежность полученных данных, а также эксперименты с лимфоцитами на нейтронном генераторе с источником плазменного фокуса и на импульсном нейтронном генераторе ИНГ-031 с клетками китайского хомячка.

На рис. 2 представлены дозовые зависимости суммарной частоты aberrаций хромосом в лимфоцитах человека и клетках китайского хомячка при действии нейтронов с энергией 14,5 МэВ нейтронного генератора с плазменным фокусом, импульсного нейтронного генератора и данные работы J. Pohl-Ruling и соавт. [17]. Видно, что на начальном участке дозовых кривых выхода aberrаций хромосом для обеих клеточных культур прослеживалась одинаковая закономерность: резкий подъем выхода aberrаций хромосом при дозах 0,12–0,15 Гр, затем замедление роста

их числа с увеличением дозы нейтронов вплоть до формирования плато в диапазоне до 0,35 Гр, после чего дозовые кривые выходят на стандартную зависимость. Указанная закономерность наблюдалась как по суммарной частоте аберраций хромосом, так и по частоте дицентриков (лимфоциты человека) и парных фрагментов (клетки китайского хомячка). Приведенные для сравнения данные J. Pohl-Ruling и соавт. [17] подчеркивают обнаруженную закономерность (эффект гиперчувствительности при дозах выше 0,05–0,1 Гр, область индуцированной резистентности при дозах 0,15–0,35 Гр), причем области ГЧ/ИР для обеих клеточных культур примерно совпали.

Феномен ГЧ/ИР проявляется во многих опухолевых и нормальных клеточных линиях при воздействии излучений различного качества. ГЧ/ИР по выживаемости клеток также установлены после облучения протонами и пи-мезонами с высокой мощностью дозы, хотя точка перехода от гиперчувствительности к индуцированной резистентности наблюдалась при различных уровнях дозы ($\approx 0,4$ и $0,27$ Гр).

Таким образом, проведенный анализ показывает, что при действии импульсного нейтронного излучения в дозах до 1 Гр, как и для других видов радиационного воздействия (гамма-квантов, протонов, пи-мезонов, альфа-частиц, ионов углерода [2, 4, 5, 6, 8, 18]), проявляется более сложная, чем линейная или линейно-квадратичная, зависимость, которой обычно аппроксимируют экспериментальные данные. Она характеризуется резким увеличением числа аберраций хромосом на начальном участке дозовой кривой (в 2–3 раза против ожидаемого), затем его постоянством на единицу дозы и вновь возрастанием.

Феномен ГЧ/ИР, по-видимому, является универсальной реакцией у клеток разного происхождения на низкие уровни радиационного воздействия. Линейная передача энергии излучения влияет в основном на величину дозы перехода от гиперчувствительности к области индуцированной радиорезистентности (плато), величина которого зависит также от компетентности системы репарации, варьируя от 0,15 до 0,7 Гр [2, 6]. Предположительно, эффект гиперчувствительности отражает высокую радиочувствительность всех клеток на фоне постоянно функционирующей конститутивной репарации. Повышение радиорезистентности происходит в результате включения индуцированной системы репарации при определенном уровне повреждения клеток, что означает изменение биологического ответа с дозой.

Нельзя исключить, что этот радиационный феномен служит проявлением общего неспецифического ответа клетки на низкоуровневые низкоинтенсивные воздействия факторов как химической, так и физической природы, тем более что радиация вызывает в клетке образование химически измененных молекул (продукты радиолитической воды, низко- и высокомолекулярные радикалы, активные формы кислорода, повреждения ДНК, мембран и т.п.).

Феномен ГЧ/ИР становится научным основанием развития новой парадигмы лечения в клинической радиотерапии, в которой величина подводимой дозы находится на границе перехода от гиперчувствительности к индуцированной радиорезистентности, 0,2–0,5 Гр [19]. Проводится поиск оптимальных схем суточного ультра-фракционирования (величина, количество фракций, временной интервал), продолжительности курса. В этом плане, возможно, нуждается в коррекции курс облучения нейтронами (14–15 МэВ) по схеме 0,3 Гр – 4 ч – 0,3 Гр [20], поскольку разовая доза может оказаться уже в области плато дозовой кривой, то есть даже завышенной.

Важно также отметить, что при использовании лучевой терапии – одного из основных способов лечения в онкологии – неизбежно возникновение генных мутаций в клетках тканей, находящихся на границе с облучаемой опухолью и оказывающихся в зоне радиационного воздействия. Это диктует необходимость тщательного планирования лучевой терапии для минимизации облучения тех критических органов, повреждения в которых в диапазоне доз, ответственных за феномен ГЧ/ИР, могут иметь неблагоприятные последствия для пациента (необратимое снижение качества жизни и даже ее общей продолжительности).

Заключение

Полученные в настоящей работе результаты указывают на проявление эффекта ГЧ/ИР при действии нейтронов с энергией 14–15 МэВ на клетки лимфоцитов человека и китайского хомячка СНО-К1 в области низких, менее 1 Гр, доз. А значит, нейтроны, как и другие виды излучения (гамма-кванты, протоны, альфа-частицы, ионы углерода, пи-мезоны), отличаются сложной зависимостью биологического эффекта от дозы в области малых доз, не выявляемой при экстраполяции из более высоких доз. Это следует учитывать в радиационной защите и нормировании и, возможно, использовать в новых схемах лучевой, в том числе нейтронной, терапии. ☺



Литература

- Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Tur-esson I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(2):379–89.
- Marples B, Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC. Low dose hyper-radiosensitivity: a historical perspective. In: Stigbrand T, Carlsson J, Adams GP, editors. Targeted radionuclide tumor therapy. Biological aspects. Springer (Netherlands); 2008. p. 329–47.
- Севаньякаев АВ. Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле. М.: Энергоатомиздат; 1987. 158 с.
- Насонова ЕА, Шмакова НЛ, Комова ОВ. Цитогенетические эффекты малых доз ионизирующей радиации с различной ЛПЭ в лимфоцитах периферической крови человека и возможные механизмы их реализации. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006;46(4):457–60.
- Репина ЛА. Цитогенетические изменения в лимфоцитах крови человека после воздействия ускоренных заряженных частиц in vitro в низких дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006;46(4):461–5.
- Heuskin AC, Michiels C, Lucas S. Low dose hypersensitivity following in vitro cell irradiation with charged particles: Is the mechanism the same as with X-ray radiation? *Int J Radiat Biol.* 2014;90(1):81–9. doi: 10.3109/09553002.2013.835503.
- Joiner MC, Lambin P, Malaise EP, Robson T, Arrand JE, Skov KA, Marples B. Hypersensitivity to very-low single radiation doses: its relationship to the adaptive response and induced radioresistance. *Mutat Res.* 1996;358(2):171–83.
- Dionet C, Tchirkov A, Alard JP, Arnold J, Dhermain J, Rapp M, Bodez V, Tamain JC, Monbel I, Malet P, Kwiatkowski F, Donnarieix D, Veyre A, Verrelle P. Effects of low-dose neutrons applied at reduced dose rate on human melanoma cells. *Radiat Res.* 2000;154(4):406–11.
- Севаньякаев АВ, Жербин ЕА, Лучник НВ, Обатуров ГМ, Козлов ВМ, Тятте ЭГ, Капчигашев СП. Цитогенетические эффекты, индуцируемые нейтронами в лимфоцитах периферической крови человека in vitro. I. Зависимость эффекта от дозы для разных типов aberrаций хромосом при воздействии нейтронов разных энергий. *Генетика.* 1979;15(6):1046–60.
- Vauchinger M, Schmid E, Rimpl G, Kühn H. Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with 15.0-MeV neutrons in vitro. I. Dose-response relation and RBE. *Mutat Res.* 1975;27(1):103–9.
- Lloyd DC, Purrott RJ, Dolphin GW, Edwards AA. Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by neutron irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1976;29(2):169–82.
- Gribov V, Dubrovsky A, Demina E, Pimenov V, Orlova M, Kost O, Ulyanenko S, Lychagin A, Koryakin S. Comparison of biophysical and radiological responses of bio-test objects to pulsed and continuous X-ray and neutron irradiations. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry.* 2013;3(1):32–47.
- Корякина ЕВ. Цитогенетические эффекты излучения со сверхвысокой мощностью дозы. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2014. 176 с.
- Фрешни РЯ. Культура животных клеток. Практическое руководство. Пер. с англ. под ред. Хомякова ЮН. М.: Бином; 2010. 714 с.
- Обатуров ГМ, Потетня ВИ. Хромосомные aberrации и репродуктивная гибель клеток млекопитающих. Количественные соотношения между этими эффектами. *Радиобиология.* 1986;26(4):465–72.
- Cornforth MN, Bedford JS. A quantitative comparison of potentially lethal damage repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiat Res.* 1987;111(3):385–405.
- Pohl-Ruling J, Fischer P, Lloyd DC, Edwards AA, Natarajan AT, Obe G, Buckton KE, Bianchi NO, van Buul PP, Das BC, Daschil F, Fabry L, Kučerová M, Léonard A, Mukherjee RN, Mukherjee U, Nowotny R, Palitti P, Polívková Z, Sharma T, Schmidt W. Chromosomal damage induced in human lymphocytes by low doses of D-T neutrons. *Mutat Res.* 1986;173(4):267–72.
- Tsouliou E, Baggio L, Cherubini R, Kalfas CA. Low-dose hypersensitivity of V79 cells under exposure to gamma-rays and 4He ions of different energies: survival and chromosome aberrations. *Int J Radiat Biol.* 2001;77(11):1133–9.
- Schoenherr D, Krueger SA, Martin L, Marignol L, Wilson GD, Marples B. Determining if low dose hyper-radiosensitivity (HRS) can be exploited to provide a therapeutic advantage: a cell line study in four glioblastoma multiforme (GBM) cell lines. *Int J Radiat Biol.* 2013;89(12):1009–16. doi: 10.3109/09553002.2013.825061.
- Лукина ЕЮ, Важнин АВ, Кузнецова АИ, Мокичев ГВ, Мунасипов ЗЗ, Бобкова ГГ. Быстрые нейтроны в лечении сарком мягких тканей. *Вопросы онкологии.* 2010;56(4):408–12.

References

- Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Tur-esson I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(2):379–89.
- Marples B, Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC. Low dose hyper-radiosensitivity: a historical perspective. In: Stigbrand T, Carlsson J, Adams GP, editors. Targeted radionuclide tumor therapy. Biological aspects. Springer (Netherlands); 2008. p. 329–47.
- Sevan'kaev AV. Radiochuvstvitel'nost' khromosom limfotsitov cheloveka v mitoticheskom tsikle [Radiosensitivity of human lymphocytes chromosomes in mitotic cycle]. Moscow: Energoatomizdat; 1987. 158 p. (in Russian).
- Nasonova EA, Shmakova NL, Komova OV. Tsitogeneticheskie efekty malykh doz ioniziruyushchey radiatsii s razlichnoy LPE v limfotsitakh perifericheskoy krovi cheloveka i vozmozhnye mekhanizmy ikh realizatsii [Cytogenetic effects of low-dose radiation with different LET in human peripheral blood lymphocytes and possible mechanisms of their realization]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2006;46(4):457–60 (in Russian).
- Repina LA. Tsitogeneticheskie izmeneniya v limfotsitakh krovi cheloveka posle vozdeystviya uskorennykh zaryazhennykh chastits in vitro v nizkikh dozakh [The cytogenetic effects of low doses of accelerated charged particles in human blood lymphocytes in vitro]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2006;46(4):461–5 (in Russian).
- Heuskin AC, Michiels C, Lucas S. Low dose hypersensitivity following in vitro cell irradiation with charged particles: Is the mechanism the same as with X-ray radiation? *Int J Radiat Biol.* 2014;90(1):81–9. doi: 10.3109/09553002.2013.835503.
- Joiner MC, Lambin P, Malaise EP, Robson T, Arrand JE, Skov KA, Marples B. Hypersensitivity to very-low single radiation doses: its relationship to the adaptive response and induced radioresistance. *Mutat Res.* 1996;358(2):171–83.
- Dionet C, Tchirkov A, Alard JP, Arnold J, Dhermain J, Rapp M, Bodez V, Tamain JC, Monbel I, Malet P, Kwiatkowski F, Donnarieix D, Veyre A, Verrelle P. Effects of low-dose neutrons applied at reduced dose rate on human melanoma cells. *Radiat Res.* 2000;154(4):406–11.



9. Sevan'kaev AV, Zherbin EA, Luchnik NV, Obaturov GM, Kozlov VM, Tyatte EG, Kapchigashv SP. Tsitogeneticheskie efekty, indutsiruemye neytronami v limfotsitakh perifericheskoy krovi cheloveka in vitro. I. Zavisimost' efekta ot dozy dlya raznykh tipov aberratsiy khromosom pri vozdeystvii neytronov raznykh energiy [Cytogenetic effects produced by neutrons in lymphocytes of human peripheral blood in vitro. I. The dependence of the effect on the dose of neutrons of different energies for different types of chromosome aberrations]. *Genetika*. 1979;15(6):1046–60 (in Russian).
10. Bauchinger M, Schmid E, Rimpl G, Kühn H. Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with 15.0-MeV neutrons in vitro. I. Dose-response relation and RBE. *Mutat Res*. 1975;27(1):103–9.
11. Lloyd DC, Purrott RJ, Dolphin GW, Edwards AA. Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by neutron irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1976;29(2):169–82.
12. Gribov V, Dubrovsky A, Demina E, Pimenov V, Orlova M, Kost O, Ulyanenko S, Lychagin A, Koryakin S. Comparison of biophysical and radiological responses of bio-test objects to pulsed and continuous X-ray and neutron irradiations. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*. 2013;3(1):32–47.
13. Koryakina EV. Tsitogeneticheskie efekty izlucheniya so sverkhvysokoy moshchnost'yu dozy [Cytogenetic effects of ultra-high dose rate radiation]. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2014. 176 p. (in Russian).
14. Freshney RJ. Culture of animal cells. A manual of basic technique. Trans. from English. Moscow: Binom; 2010. 714 p. (in Russian).
15. Obaturov GM, Potetnya VI. Khromosomnye aberratsii i reproduktivnaya gibel' kletok mlekopitayushchikh. Kolichestvennye sootnosheniya mezhdu etimi effektami [Chromosome aberrations and reproductive death of mammalian cells: quantitative correlation between these effects]. *Radiobiologia*. 1986;26(4):465–72 (in Russian).
16. Cornforth MN, Bedford JS. A quantitative comparison of potentially lethal damage repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiat Res*. 1987;111(3):385–405.
17. Pohl-Ruling J, Fischer P, Lloyd DC, Edwards AA, Natarajan AT, Obe G, Buckton KE, Bianchi NO, van Buul PP, Das BC, Daschil F, Fabry L, Kučerová M, Léonard A, Mukherjee RN, Mukherjee U, Nowotny R, Palitti P, Polívková Z, Sharma T, Schmidt W. Chromosomal damage induced in human lymphocytes by low doses of D–T neutrons. *Mutat Res*. 1986;173(4):267–72.
18. Tsoulou E, Baggio L, Cherubini R, Kalfas CA. Low-dose hypersensitivity of V79 cells under exposure to gamma-rays and 4He ions of different energies: survival and chromosome aberrations. *Int J Radiat Biol*. 2001;77(11):1133–9.
19. Schoenherr D, Krueger SA, Martin L, Marignol L, Wilson GD, Marples B. Determining if low dose hyper-radiosensitivity (HRS) can be exploited to provide a therapeutic advantage: a cell line study in four glioblastoma multiforme (GBM) cell lines. *Int J Radiat Biol*. 2013;89(12):1009–16. doi: 10.3109/09553002.2013.825061.
20. Lukina EYu, Vazhenin AV, Kuznetsova AI, Mokichev GV, Munasipov ZZ, Bobkova GG. Bystrye neytrony v lechenii sarkom myagkikh tkaney [Role of fast neutrons in the treatment of soft tissue]. *Voprosy onkologii*. 2010;56(4):408–12 (in Russian).

Cytogenetic effects of low neutron doses in mammalian cells

Koryakina E.V. • Potetnya V.I.

Background: Studies of biological effects of low dose radiation are important due to exposure of large patient groups to low radiation doses during therapeutic and diagnostic procedures. Details of biological effects of neutron irradiation have been poorly studied, including cytogenetic effects of its low doses, although they could be important during neutron therapy and for development of normatives on radiation protection with ion accelerators, including therapeutic ones.

Aim: To study patterns of structural chromosomal damage in mammalian cells exposed to 14.5 MeV neutrons at doses up to 1 Gy.

Materials and methods: Cytogenetic effect of 14.5 MeV neutrons was evaluated in human blood lymphocytes and Chinese hamster ovarian cells CHO-K1 in the dose range of 0.1–1.2 Gy, dose rate range 0.3–60 mGy/min, pulse frequency 50, 5, and 0.017 Hz. Chromosome preparations were conventionally prepared. All types of chromosomal aberrations were included into the analysis.

Results: In the 14.5 MeV neutron dose range studied, both cell cultures demonstrated the same dose-effect pattern: a drastic increase of chromosomal aberrations frequency at doses of 0.12–0.15 Gy, with a somewhat lower increase of the number of aberration in the dose range 0.3–0.5 Gy and regular linear dose dependence thereafter. This pattern was found both on the total chromosome aberrations frequency and on dicentric (lymphocytes) and paired fragments (CHO-K1) frequencies.

Conclusion: The results obtained indicate the existence of a phenomenon of hypersensitivity and induced radio-resistance in human lymphocytes and Chinese hamster ovarian cells (CHO-K1) following irradiation with 14.5 MeV neutrons.

Key words: chromosomal aberrations, neutron irradiation, low doses, hyper-radiosensitivity, induced radio-resistance.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-72-78

Koryakina Ekaterina Vladimirovna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Division of Radiation Biophysics¹
 ✉ 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluzhskaya oblast', 249036, Russian Federation. Tel.: +7 (484) 399 70 13. E-mail: ek-koryakina@mrrc.obninsk.ru

Potetnya Vladimir Ivanovich – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Division of Radiation Biophysics¹

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Zhukova ul., Obninsk, Kaluzhskaya oblast', 249036, Russian Federation



Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря

Немцова М.В. • Кушлинский Н.Е.

В структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря составляет 70% среди всех опухолей мочеполовой системы и около 4% всех онкологических заболеваний [1]. Этот тип рака – одно из наиболее тяжелых злокачественных новообразований, приводящее к инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни больных.

Заболевание возникает спорадически, по неизвестным причинам, в отсутствие генетической составляющей, манифестация происходит в среднем и пожилом возрасте. Мужчины заболевают почти втрое чаще женщин. К факторам риска развития рака мочевого пузыря относят курение и воздействие на организм ароматических аминов и соединений мышьяка [2].

Поверхностный, неинвазивный рак мочевого пузыря – наиболее распространенная клиническая форма заболевания, встречающаяся у 70–80% больных. Опухоли этого типа развиваются на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, с возможным прорастанием в подслизистый слой, но без мышечной инвазии (pTa и pT1). Опухоли отличаются частым рецидивированием и мультифокальным типом роста, но более благоприятным течением и хорошей выживаемостью пациентов. Общая 5-летняя выживаемость больных поверхностным раком мочевого пузыря составляет более 70%. В целом для этой группы не свойственны прогрессия и мышечная инвазия, тем не менее примерно 15–20% таких опухолей в процессе рецидивирования могут прогрессировать в инвазивную форму.

Инвазивный рак мочевого пузыря, на долю которого приходится 10–20%, характеризуется прорастанием в мышечный слой (pT2, pT3, pT4), агрессивным течением и значительной смертностью. Пациенты с опухолями такого типа погибают

В обзорной статье представлены современные взгляды на канцерогенез уротелиальной карциномы. В свете современных генетических исследований рассмотрены молекулярные пути, определяющие развитие поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря. Показано, что развитие неинвазивных опухолей мочевого пузыря происходит преимущественно по пути активации онкогенов, тогда как генез инвазивного рака идет по пути инактивации генов-супрессоров опухолевого роста. Обсуждаются основные механизмы развития множественных и рецидивных опухолей мочевого пузыря, моноклональная и олигоклональная модели развития. Одним из наиболее перспективных направлений представляется определение маркеров нового типа, к которым относятся молекулярно-генетические изменения в наследственном аппарате клетки, лежащие в основе ее злокачественной трансформации. Авторы проводят анализ систем молекулярных маркеров, используемых для диагностики, прогноза и мониторинга пациентов с уротелиальной карциномой.

Ключевые слова: поверхностный и инвазивный рак мочевого пузыря, мутации, ген, *FGFR3*, *TP53*, моноклональные и олигоклональные опухоли мочевого пузыря.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88

от метастазов через 2 года после установления диагноза. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря составляет менее 6%.

Регуляция процессов роста и дифференцировки клеток в организме человека в норме находится под строгим контролем двух разнонаправленных регуляторных систем – протоонкогенов и генов-супрессоров. Система протоонкогенов необходима для стимуляции клетки к делению в ответ на внешний сигнал, а продукты генов-супрессоров, напротив, возвращают ее в состояние покоя после прекращения внешнего стимулирования. Для нормального функционирования клетки необходимо поддержание строгого динамического равновесия между системами, его нарушение способно привести к инициации процессов злокачественной трансформации клетки.



Немцова Марина

Вячеславовна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория эпигенетики¹

Кушлинский Николай

Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии²
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: kne3108@gmail.com

Превращение нормальной клетки в злокачественную – многостадийный и последовательный процесс. Он осуществляется при накоплении в геноме клетки достаточного количества поврежденных генов, контролирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, морфогенетические реакции и апоптоз. При этом повреждаются не только отдельные составляющие регуляторных сетей, но и ключевые перекрестные звенья нескольких сигнальных путей. В результате накопления мутаций происходит нарушение нормального синтеза белков, белковый спектр опухоли значительно отличается от белкового спектра нормальной ткани. Злокачественный фенотип опухоли в конечном счете определяется качественным и количественным изменением профиля белковых молекул, вовлеченных в канцерогенез. В настоящее время достаточно хорошо изучены и предложены для коммерческого использования в клинической практике основные белковые продукты генов, влияющих на опухолевый рост. Однако нельзя забывать, что изменения в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) первичны по отношению к изменениям в рибонуклеиновой кислоте (РНК) и белковых спектрах. Генетическая и хромосомная нестабильность – одна из основных характеристик опухолевой клетки. Сегодня в качестве этапов канцерогенеза мочевого пузыря рассматриваются повреждения и поломки, накапливающиеся в ДНК опухолевой клетки. Для всех типов опухолей показаны структурные изменения ДНК – от хромосомных, при которых теряется или прибавляется хромосомный материал целых хромосом или их плеч, до точковых мутаций в генах в виде замены одного нуклеотида на другой. Кроме того, собрано много данных об эпигенетической регуляции генной активности, при которой структура ДНК остается сохранной, но в результате ее химической модификации происходит изменение генной экспрессии и как следствие – РНК и белков.

Основные этапы молекулярного патогенеза рака мочевого пузыря

Клиническое деление злокачественных новообразований мочевого пузыря на поверхностные и инвазивные основано на оценке клинико-морфологических параметров опухоли и имеет принципиальное значение для выбора лечебной тактики. Очевидно, что клинические и морфологические характеристики опухолевого роста обусловлены различиями в генотипе опухолей. Проведенные исследования позволили накопить достаточно информации, чтобы рассматривать молекулярно-генетические повреждения опухолевых клеток,

выявляемые при раке мочевого пузыря, в качестве последовательных этапов канцерогенеза. В результате многолетних исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов развития двух клинически различных форм этого вида рака, предполагается существование двух независимых молекулярно-генетических путей [3].

Высокая частота мутаций в генах *FGFR3* и *HRAS*, определенная в неинвазивном поверхностном раке мочевого пузыря, служит доказательством его развития с использованием этого патологического пути. Активирующие мутации в этих генах признаны основными молекулярно-генетическими маркерами неинвазивного рака мочевого пузыря [4]. Гиперэкспрессия мутантного белка *FGFR3* воздействует на клеточную трансформацию и усиливает экспрессию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), похожий эффект происходит и при активации *HRAS*. Активация каскадов МАРК сопряжена с усиленной экспрессией транскрипционных факторов, что стимулирует клеточное деление, приводя к злокачественной трансформации. В дополнение к непосредственной активации RAS-сигнального пути мутантный *FGFR3* стимулирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и активаторы сигнальной трансдукции и транскрипции. Активация сигнального пути «рецепторы тирозинкиназ – RAS – МАРК» играет одну из главных ролей в обновлении и пролиферации эпителиальных клеток посредством митогенного сигнала, который передается с клеточной поверхности к ядру. Помимо *FGFR3* в уротелиальных карциномах гиперэкспрессируются и другие рецепторные тирозинкиназы, например, рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) и *ERBB2* (также известный как *HER2*). Несколько групп исследователей независимо друг от друга изучали экспрессию уротелиальных рецепторов *EGFR*, используя иммуногистохимию, и выявили амплификацию рецепторов на поверхности злокачественных клеток. Понятно, что развитие поверхностного рака мочевого пузыря предполагает преимущественное повреждение системы протоонкогенов и ее последующую активацию для опухолеобразования.

В противоположность поверхностному раку мочевого пузыря при инвазивном чаще выявляется повреждение генов-супрессоров опухолевого роста, *TP53*, *RB1* и *PTEN* [4]. Нарушение функции этих основных регуляторов клеточного цикла приводит к развитию нестабильности генома и, как следствие, к накоплению клеткой множества молекулярно-генетических aberrаций и приобретению антиапоптотического фенотипа.

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



При экспериментальной гиперэкспрессии SV40, ведущей к инактивации p53 и Rb, у модельных животных при небольшом увеличении числа копий SV40 наблюдали развитие карциномы *in situ* (CIS), а при значительном увеличении числа копий развивались инвазивные опухоли мочевого пузыря [5]. Предполагается, что, хотя полная инактивация p53 при малом количестве копий SV40 ведет к развитию CIS, для дальнейшей прогрессии в инвазивный рак мочевого пузыря необходимы другие факторы, среди которых основным считается инактивация функции Rb [6].

Более поздние работы свидетельствуют о важной роли активации пути PTEN/PI3K/AKT/mTOR в развитии мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря. При ингибировании экспрессии генов p53 и PTEN в уротелии подопытных мышей у них развилась CIS с последующей прогрессией в мышечно-инвазивный и метастатический рак мочевого пузыря. Используя аналогичный подход, удалось показать канцерогенный эффект инактивации генов p53 и PTEN в клетках уротелиальных клеточных линий человека. При сравнительном анализе поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря показано, что снижение экспрессии PTEN и гиперактивация AKT-сигнального пути характерны для группы инвазивных опухолей [7].

Клинические различия инвазивного и неинвазивного рака мочевого пузыря, как и молекулярный патогенез каждой из форм, обусловлены видом повреждения в геноме опухолевых клеток. Пролиферация и дифференцировка клеток контролируются протоонкогенами и генами-супрессорами. Однако можно предположить, что сдвиг равновесия в пользу той или иной системы регуляторов, происходящий в ключевой момент канцерогенеза, способен определить дальнейший путь развития опухоли. При этом развитие неинвазивных опухолей мочевого пузыря происходит преимущественно по пути активации онкогенов, тогда как генез инвазивного рака идет преимущественно по пути инактивации генов-супрессоров [8].

Суммируя вышеизложенное, представим принципиальную схему развития рака мочевого пузыря, принятую в настоящее время большинством ученых. Одним из ключевых моментов, приводящих к развитию рака мочевого пузыря, является делеция короткого или длинного плеча хромосомы 9 (9p/9q). Дальнейший путь развития рака мочевого пузыря определяется наличием мутации в генах FGFR3 или TP53. Мутации FGFR3 характерны для гиперплазии с последующим развитием в папиллярный неинвазивный рак мочевого

пузыря с высокой или умеренной дифференцировкой опухолевых клеток. Повреждение TP53 в результате мутации/делеции ведет от тяжелой степени дисплазии к развитию CIS и инвазивному раку мочевого пузыря. Если в процессе развития опухоли на стадии гиперплазии или дисплазии произойдет повреждение гена TP53 в результате делеции 17p или мутации, то в этом случае опухоль либо трансформируется в CIS, либо приобретет более высокую степень злокачественности и будет развиваться как инвазивная уротелиальная карцинома [9]. Данная схема отражает общие закономерности развития рака мочевого пузыря, но остается неясным, являются ли опухоли pT1 самостоятельной группой или переходной формой от поверхностного к инвазивному раку мочевого пузыря. Неопровержимых доказательств в пользу одной из теорий пока не обнаружено [10].

Предложенная схема разделения молекулярного патогенеза поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря имеет не только научное, но и большое практическое значение. Она позволяет по-новому подойти к клиническим исследованиям рака мочевого пузыря. Наличие молекулярных маркеров, обозначающих различное клиническое поведение опухолей мочевого пузыря, открывает возможности для исследования этих маркеров в материале, полученном после трансуретральной резекции. Определение мутаций в генах FGFR3 и TP53 в операционном материале позволит оптимизировать послеоперационное наблюдение и терапию пациентов с различными типами рака мочевого пузыря.

Несмотря на значительный прогресс последних лет в изучении путей развития рака мочевого пузыря, до сих пор нельзя сказать однозначно, существует ли общий предшественник для его поверхностного и инвазивного типов [5]. Если предшественники этих опухолей разные, то молекулярные события, приводящие к ним, возникают на ранней стадии опухолеобразования и являются ключевыми в процессе злокачественной трансформации клетки. Наличие единого предшественника означает, что критические молекулярные изменения, способные однозначно разделить эти два опухолевых типа, происходят уже после инициации канцерогенеза и не выступают пусковыми механизмами опухолеобразования [11].

Уротелиальные стволовые клетки и пути прогрессии рака мочевого пузыря

Идея о существовании в организме взрослого человека клеток эмбрионального типа, которые могут давать начало клеткам опухоли, была

выдвинута еще в XIX столетии. Гипотезу возникновения опухолей из специальных клеток высказывал, в частности, Рудольф Вирхов. Но подтверждение она получила после открытия и разработки экспериментальных методов клонирования стволовых клеток нормальной ткани, прежде всего гемопоэтических стволовых. Существование стволовых клеток, обладающих высоким потенциалом деления и дифференцировки, было показано для различных клеточных популяций организма человека. Работы последних 15 лет подтверждают существование для многих типов опухолей субпопуляции стволовых клеток опухоли, способных дать начало всем субклонам опухолевых клеток [12]. Аналогично тканевым стволовым клеткам стволовые клетки опухоли крайне чувствительны к сигналам микроокружения и стромальным взаимодействиям. Особо важную роль играют сигналы интегринавых взаимодействий с межклеточным матриксом, а также сигнальные пути, которые в норме активируются только в процессе эмбрионального развития (Notch, Wnt, Hedgehog, BMPs/TGF β) [12]. Важным свойством стволовых клеток опухоли признана способность к асимметричному делению, в результате которого возникает одна клетка со стволовыми свойствами исходной клетки и одна клетка, утрачивающая способность делиться асимметрично, но обладающая неконтролируемым пролиферативным потенциалом и высокой инвазивностью.

Гистологически нормальная слизистая оболочка мочевого пузыря представляет собой переходной-клеточный эпителий, который имеет толщину от 3 до 7 рядов клеток, организованных по степени дифференцировки. Базальный слой лежит на базальной мембране собственной пластинки слизистой оболочки и покрыт несколькими слоями промежуточных клеток, поверхностный слой состоит из плоских «зонтичных» клеток.

Степень дифференцировки клеток повышается при удалении от базальной мембраны, при этом изменяется профиль экспрессии цитокератинов, клеточных рецепторов и цепей ламинина. В норме базальные клетки экспрессируют цитокератины CK5 и CK17, составные цепи молекулы ламинина, β -интегрины и гиалуроновую кислоту (CD44). Клетки базального слоя делятся, образуя самоподдерживающуюся популяцию. Промежуточные клетки утрачивают способность экспрессировать ламинины и другие компоненты межклеточного матрикса, они экспрессируют цитокератины CK5 и CK18, а их пролиферативный потенциал ограничен. Зонтичные клетки поверхностного слоя уротелия являются высоко дифференцированными

клетками, они неспособны к делению, но экспрессируют уроплакины и CK20 [12].

Недавно двум группам ученых удалось выделить и охарактеризовать стволовые клетки рака мочевого пузыря, которые имеют сходство с базальными клетками уротелия по профилю экспрессии CK5, CK17, CD44 и цепей ламинина. Большинство изолированных клеток демонстрировали экспрессию Gli1, являющегося мишенью сигнального пути Hedgehog, действующего при эмбриональном развитии. Популяция клеток, определенных как опухолевые стволовые клетки рака мочевого пузыря, достаточно гетерогенна [12, 13].

Таким образом, с одной стороны, сегодня считается общепризнанным, что различие между поверхностным и инвазивным раком мочевого пузыря осуществляется при проявлении одного из двух событий: мутаций *FGFR3* или инактивации пути p53/Rb/PTEN. С другой стороны, пока не найдено достоверных свидетельств, определяющих, происходят ли эти события в одной клетке, предположительно базальной, или осуществляются в разных клетках-предшественниках уротелия.

Происхождение рецидивных и первично-множественных опухолей поверхностного рака мочевого пузыря

Высокая частота рецидивирования – одна из основных проблем, с которой сталкивается врач при лечении пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. Рецидивные опухоли после трансуретральной резекции возникают с частотой до 85%, при этом они могут располагаться как на месте резекции, так и в любом другом месте слизистой оболочки мочевого пузыря.

До недавнего времени распространенным объяснением данного феномена служило предположение о наличии не выявленных на момент операции опухолевых узлов, а также возможности имплантации опухолевых клеток в процессе трансуретральной резекции. Однако некоторые ученые рассматривают развитие рецидивов рака мочевого пузыря как проявление комплексного повреждения его слизистой оболочки. Эта гипотеза основана на сравнении спектра молекулярных нарушений в рецидивных и первичных опухолях рака мочевого пузыря. Рецидивные, а также множественные опухоли, встречающиеся при раке мочевого пузыря, могут иметь как сходные, так и различные клинико-биологические и молекулярно-генетические характеристики. В связи с этим возникает вопрос об источнике происхождения синхронных, метакронных и мультифокальных опухолей мочевого пузыря. В качестве основных



выделим теории моноклонального и олигоклонального происхождения множественных и рецидивных опухолей мочевого пузыря.

Согласно теории моноклонального происхождения, потомки единственной трансформированной клетки в процессе пролиферации способны распространяться в уротелии и давать начало и рецидивным, и множественным опухолям. Следовательно, мультифокальные опухоли и рецидивные опухоли поверхностного рака мочевого пузыря – потомки одной злокачественной клетки, а высокая частота рецидивирования опухоли после трансуретральной резекции обусловлена наличием не выявленных опухолевых клеток.

Теория олигоклонального происхождения объясняет развитие рецидивных и мультифокальных опухолей наличием в слизистой мочевого пузыря так называемых полей канцеризации, существование которых впервые предположил Д.П. Слоттер (D.P. Slaughter, 1953), заметив, что «рак не возникает как изолированный клеточный феномен, а представляет собой анапластическую тенденцию с участием множества клеток сразу». В то время считалось, что распространение опухоли происходило за счет преобразования клеток нормального эпителия, прилегающего к опухоли, а не вследствие их разрушения опухолевым клоном.

Поля канцеризации – феномен, свойственный, скорее всего, только эпителиальным опухолям и обусловленный защитной барьерной функцией эпителиальных клеток. Осуществление защитной функции предполагает воздействие на пласт эпителиальных клеток экологически вредных, в том числе канцерогенных веществ. В результате образуются протяженные районы, содержащие клетки с генетическими изменениями наследственным аппаратом. Способность эпителиальных клеток к самообновлению приводит к аномальной пролиферации, возникновению гиперпластических, а затем и диспластических процессов. Эти процессы в сочетании с генетическими повреждениями приводят к трансформации клеток и появлению злокачественного клона.

В настоящее время существование полей канцеризации подтверждено для различных типов рака: пищевода, желудка, кожи, легких, молочной железы и др. [14]. Исследование полей канцеризации при поверхностном раке мочевого пузыря связано с клиническими характеристиками этого типа опухолей.

Современные модели канцерогенеза мочевого пузыря предполагают, что развитие мультифокальных опухолей – синхронных или метасинхронных – у одного пациента является общей харак-

теристикой опухолей уротелия [15]. Химические канцерогены, которые экскретируются с мочой, становятся причиной появления независимых генетических изменений в различных районах слизистой мочевого пузыря. Это приводит к возникновению нескольких клеточных локусов или полей с разнородными генетическими повреждениями, которые впоследствии служат источником множественных неродственных опухолей.

Для доказательства теорий происхождения множественных и рецидивных опухолей используется тактика сравнения спектра молекулярных изменений во множественных или рецидивных опухолях, полученных от одного пациента. В этом случае молекулярно-генетические дефекты, такие как аллельные потери, мутации, аномальное метилирование промоторных районов генов-супрессоров или профиль генов экспрессии, выступают в качестве опухолевых маркеров, используя которые и проводят сравнительный анализ. В настоящее время нет единого мнения относительно того, имеет ли мультифокальный уротелиальный рак моноклональное или олигоклональное происхождение. Предполагается возможность развития множественных и рецидивных опухолей рака мочевого пузыря как по моноклональному пути посредством интралюминального расселения опухолевых клеток, так и по олигоклональному посредством полей канцеризации.

В поддержку теории поля также выступают обнаружение у пациентов генетической нестабильности в морфологически нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря, расположенной на границе с опухолевой тканью, и определение изменений типа дисплазии и CIS на значительном расстоянии от очага опухоли.

Важным с практической точки зрения вопросом представляется установление размеров поля канцеризации, так как это может помочь в определении минимального объема хирургического лечения. Предполагается, что протяженность поля канцеризации может зависеть от типа опухоли. Так, для плоскоклеточной карциномы головы и шеи эффект поля определен в области диаметром 7 см [16]. D.J. Wong и соавт., исследуя статус гена *P16* в метапластическом эпителии при пищеводе Барретта, показали, что клон с повреждением гена распространяется на 17 см от опухолевого очага [17]. В любом случае речь идет об области, внешняя граница которой на несколько сантиметров шире диаметра опухолевого узла. Для рака мочевого пузыря это имеет особое значение, так как в процессе трансуретральной резекции происходит удаление только опухолевого узла, без

прилежащих тканей, а значит, оставшиеся клетки поля канцеризации могут дать начало новому опухолевому узлу, привести к рецидиву – серьезной проблеме, с которой сталкиваются врачи при лечении пациентов, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря.

С наличием полей канцеризации также связывают случаи первично-множественных опухолей поверхностного рака мочевого пузыря, характеризующиеся высокой частотой. Многие генетические исследования опухолевых образцов, полученных в результате цистэктомии, поддерживают концепцию олигоклональности при развитии мультифокальных уротелиальных опухолей, особенно на ранних стадиях заболевания. Однако моноклональная и олигоклональная теории уротелиальной мультифокальности не исключают друг друга. Высказывались различные гипотезы, позволяющие объединить оба механизма. Согласно одной из них, олигоклональность более распространена на ранних стадиях опухолевого развития. На более поздних стадиях по мере прогрессирования опухоли происходит преимущественный рост одного клона, с более агрессивными ростовыми характеристиками, и возникает явление псевдомоноклональности [18]. Так, ранние поражения могут возникнуть независимо друг от друга, но затем специфический злокачественный клон распространяется в уротелии через внутрипросветный либо интраэпителиальный механизм. Хотя в последнее время превалирует мнение, что множественные опухоли чаще всего являются олигоклональными, в некоторых случаях существуют неоспоримые доказательства моноклональной гипотезы.

Моноклональное происхождение уротелиальных карцином с последующим интраэпителиальным или интралюминальным распространением опухолевых клеток было впервые показано в работах D. Sidransky и соавт. в 1992 г. и подтверждено более поздними исследованиями других авторов. Уже в 2002 г. в исследованиях T. Raiss и соавт. отмечена возможность существования более одного опухолевого клона среди множественных опухолей мочевого пузыря, особенно на ранних стадиях развития уротелиальных карцином [19]. Некоторые исследователи показали в 10% случаев олигоклональное происхождение мультифокальных опухолей мочевого пузыря стадии pTa/G1, однако другие авторы определили для всех исследуемых pTa опухолей со степенью дифференцировки G1 и G2 только моноклональное происхождение [20]. В последующих работах приводятся убедительные свидетельства в пользу олигоклональной теории развития множественного рака мочевого пузыря.

В большинстве исследований, посвященных изучению клональности уротелиальных карцином, использовали материал опухолей собственно мочевого пузыря. При таком близком расположении опухолей нельзя исключить контактного распространения опухолевых клеток. T. Takahashi и соавт. провели крупное исследование синхронных и метахронных опухолей верхних и нижних мочевыводящих путей [21]. Вследствие значительного расстояния между опухолевыми очагами верхних и нижних мочевыводящих путей подобный подход обеспечивал малую вероятность вытеснения одного опухолевого клона другим, так же как и интраэпителиальное распространение опухолей. Каждый пациент имел как минимум одну опухоль верхней локализации (почечные лоханки, мочеточники) и одну опухоль нижней локализации (мочевой пузырь, уретра). В результате в 64% наблюдений показано моноклональное происхождение опухолей, а в 36% подтверждено существование по крайней мере двух различных опухолевых клонов. Интересно, что у пациентов с опухолями олигоклонального происхождения опухоли почечной лоханки или мочеточника развились уже после появления опухоли мочевого пузыря. Данные этого исследования исключают возможность распространения опухолевых клеток с током мочи и подтверждают теорию независимого олигоклонального происхождения множественных опухолей мочевого пузыря.

В работе T.D. Jones и соавт. продемонстрирована возможность сосуществования олигоклональных и моноклональных опухолей у одного пациента, несмотря на то что для подавляющего большинства исследованных опухолей было показано олигоклональное происхождение [15]. Что касается идентичности паттернов молекулярных повреждений метастазов в лимфоузлах и соответствующих первичных опухолей мочевого пузыря, авторы выявили случаи как сходных, так и различных спектров повреждений в первичных опухолях и метастазах [15]. Принимая во внимание, что в исследовании были включены пациенты с монофокальными первичными опухолями рака мочевого пузыря, результаты данной работы поднимают вопрос о существовании различных клонов в составе макроскопически единой опухоли, явлении внутриопухолевой гетерогенности. Сходные результаты получены и другими авторами при изучении неслучайной X-инактивации в различных фрагментах монофокальных опухолей инвазивного рака мочевого пузыря у женщин. Существование внутриопухолевой гетерогенности показано при изучении и других типов опухолей, например, при



колоректальном раке, раке молочной железы, светлоклеточной карциноме почки и др.

Поскольку феномены олигоклонального и моноклонального возникновения опухоли не являются взаимоисключающими, высказывается предположение, что у одного пациента опухоль мочевого пузыря может развиваться как по одному, так и по обоим механизмам [22]. В исследованиях, проведенных на материале инвазивного рака мочевого пузыря с высокой стадией злокачественности, показано преимущественное моноклональное происхождение опухолей, тогда как в исследованиях ранних стадий развития заболевания продемонстрировано преимущественное олигоклональное происхождение опухолей. Как отмечалось выше, это можно объяснить тем, что олигоклональность возникает на ранних этапах опухолеобразования, а по мере прогрессии один из клонов способен вытеснить остальные, демонстрируя псевдомоноклональное происхождение [18].

Решение вопроса о клональном происхождении синхронных и метасинхронных опухолей имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. При моноклональном характере развития рецидивов рака мочевого пузыря оптимизация лечения и снижение частоты рецидивов могут быть достигнуты при совершенствовании хирургических/диагностических внутривезикулярных технологий. Использование этих технологий позволит свести к минимуму возможность диссеминации и имплантации отдельных опухолевых клеток, а также повысит эффективность обнаружения малых опухолевых узлов. В случае олигоклонального развития рецидивных опухолей постоперационные профилактические и терапевтические мероприятия должны оказывать воздействие на всю слизистую мочевого пузыря и характеризоваться комплексным лечебным и иммуномодулирующим эффектом. Лечение множественных опухолей должно подбираться с учетом различий в профиле генетических повреждений. Кроме того, сходства и различия молекулярного профиля множественных опухолей могут иметь большое значение при использовании современных молекулярных методов диагностики в выявлении периодической и остаточной болезни.

Системы молекулярных маркеров для рака мочевого пузыря

В связи с высокой частотой рецидивирования и прогрессирования поверхностного рака мочевого пузыря, а также недостаточной прогностической ценностью классических

клинико-морфологических критериев одной из наиболее актуальных задач представляется создание целостной системы молекулярно-биологических маркеров ранней диагностики и определения характера клинического течения заболевания.

Сегодня «золотым стандартом» диагностики и послеоперационного мониторинга больных с поверхностным раком мочевого пузыря признана цистоскопия в сочетании с цитологическим исследованием мочи. Однако оба метода не лишены недостатков, поэтому проводятся попытки выявления и внедрения в клиническую практику новых маркеров. Особенно активно разрабатываются методики неинвазивной ранней диагностики и мониторинга опухолей мочевого пузыря с помощью маркеров, которые можно определять в моче пациента. В мировой практике для диагностики рака мочевого пузыря предлагаются к использованию следующие тесты: определение ВТА (англ. bladder tumor antigen), определение матриксных металлопротеиназ (ММР), исследование специфических антигенов клеточной поверхности раковых клеток с помощью моноклональных антител (ImmunoCyt), выявление анеуплоидии хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) (UroVision test), определение в моче гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы, цитокератинов 8 и 18 (UBC test) и цитокератина 19 (CYFRA), растворимого Fas, определение активности теломеразы и некоторых других молекул.

Широко применяются методы иммуногистохимии для непосредственного определения некоторых маркеров в ткани опухоли, полученной при операции или биопсии. В частности, измеряются уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (PCNA и Ki67), факторов апоптоза bcl-2, bcl-x, CD95, уровень циклина D1, белков-регуляторов клеточного цикла p16 и p53, рецепторов факторов роста EGFR и FGFR, ММР и их ингибиторов.

В последние годы большие надежды возлагаются на протеомные методы исследования. Большое внимание уделяется методикам определения специфических опухолевых изменений в сыворотке крови. Однако, несмотря на имеющиеся успехи, идеального маркера для диагностики рака мочевого пузыря пока не предложено. Более того, очевидна невозможность существования единственного маркера, способного с высокой специфичностью и чувствительностью как выявить само заболевание, так и определить характер его течения. Вот почему необходима разработка и создание комплексной системы маркеров, использование которой

в клинической практике позволило бы проводить раннюю диагностику, персонифицировать прогноз заболевания и применять дифференцированный лечебный подход.

В качестве высокоинформативных маркеров, объединенных в подобную систему, могут выступать биохимические, иммуногистохимические маркеры, геномные, протеомные и транскриптомные изменения.

Одним из наиболее перспективных направлений считается определение молекулярно-генетических изменений в геноме клетки (мутации, делеции и амплификации генетического материала, аномальное гипо- и гиперметилирование генома, нарушение ploидности клеток и цитогенетические перестройки), поскольку именно они играют ведущую роль в инициации процессов канцерогенеза. Кроме того, структурные изменения в ДНК опухолевой клетки достаточно стабильны, их появление связано только с наличием опухолевых или предопухолевых процессов в организме человека. Эти изменения, определенные в опухолевой ткани, могут быть использованы в качестве маркеров диагностики злокачественного процесса в организме, а также характеристики существующего опухолевого процесса.

Наиболее широкое применение получил тест UroVision. Диагностический эффект связан с определением в осадке мочи клеток со специфическими изменениями количества хромосом, анеуплоидными и полиплоидными. Появление в моче клеток с измененным кариотипом связано с наличием опухолевых клеток в мочевом пузыре. Несмотря на относительно высокую чувствительность метода в целом – до 87%, – он характеризуется низкой чувствительностью при определении низкодифференцированных и инвазивных опухолей по сравнению с высоко дифференцированными опухолями и опухолями ранних стадий.

К другим методам, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), относятся тесты ВТА, NMP-22 и ImmunoCyt. Чувствительность и специфичность теста ВТА, основанного на детекции в моче антигена опухоли мочевого пузыря методом иммунопреципитации, невысоки – около 60%. Тест NMP-22 получил название от аббревиатуры для ядерного матричного протеина, который в моче здоровых индивидуумов присутствует в незначительных концентрациях, но его содержание в моче больных раком мочевого пузыря возрастает значительно. Количественная ELISA с двумя антителами к двум эпитопам NMP-22 позволяет методу

достичь чувствительности 71% и специфичности 90%. Тест-система ImmunoCyt использует для детекции опухолевых клеток в моче флюоресцентно меченные антитела к муцинам и канцероэмбриональному антигену. Специфичность метода возрастает до 92% для низкодифференцированных опухолевых клеток, однако в случае высокодифференцированных клеток не достигает и 80% [3, 23]. Таким образом, все разработанные и представленные для клинического применения тест-системы не обеспечивают должной чувствительности и специфичности и не могут быть использованы в качестве единственного метода диагностики и прогноза.

Благодаря внедрению технологии микрочипов значительно расширились наши представления о роли экспрессионных и эпигенетических изменений в процессах канцерогенеза рака мочевого пузыря. На сегодняшний день известно о тысячах генов, aberrантно метилированных в опухолях мочевого пузыря [23]. Исследование с помощью этой технологии профилей экспрессии при определенных формах рака мочевого пузыря дает возможность идентифицировать дополнительные маркеры, связанные с изменением клинического течения опухоли, появлением инвазии и метастазирования, а также внести дополнение в классификацию рака мочевого пузыря. Гены, имеющие изменения в экспрессии, характерные для определенного типа опухоли, получили название генетической подписи.

К полногеномным методам исследования, позволяющим провести специфическое для опухоли генетическое, эпигенетическое и экспрессионное профилирование, кроме исследования экспрессионных и метилированных микрочипов можно отнести и полногеномную гибридизацию (CGH). В результате полногеномного исследования копийности хромосомных локусов для различных клинических и гистологических подтипов рака мочевого пузыря удалось выявить хромосомные районы, которые стандартно подвергаются перестройкам с потерей или появлением дополнительного хромосомного материала. Эти стратегии основаны на выявлении различий между опухолевой и нормальной контрольной ДНК или РНК либо между опухолями различных клинических типов.

Предметом полногеномного исследования может выступать аллельный дисбаланс, изменение паттерна экспрессии генов или микроРНК, а также распределение однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов и здоровых индивидов с целью определения аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития рака мочевого пузыря.



D. Lindgren и соавт., используя полногеномные методы исследования – CGH, экспрессионные профили и мутационный анализ генов *FGFR3*, *PIK3CA*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *TP53*, *CDKN2A* и *TSC1*, – идентифицировали два молекулярных подтипа уротелиальных карцином [24]. Они различались профилями генной экспрессии, мутационными профилями, а также уровнем геномной нестабильности. Исследователям удалось показать существование различных молекулярных подтипов поверхностных опухолей для стадий pT1 и pTa, а также классифицировать опухоли с высокой и низкой степенью дифференцировки опухолевых

клеток (в качестве классификационного признака выступали молекулярно-генетические изменения в опухолевых клетках) [24].

Конечно, применение полногеномных методов исследования в клинической практике еще недостаточно распространено, но совершенствование технологий позволяет расширять возможности их использования для пациентов. При помощи полногеномных методов исследования выявляются дополнительные клинические маркеры диагностики и прогноза, которые смогут дополнить известные системы и повысить их чувствительность и специфичность. ☺

Литература

1. Давыдов МИ, Максимович ДИ, Заридзе ДГ. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2015;26(Допол.):1–57.
2. Башкатов СВ, Немцова МВ, Карякин ОБ. Клиническое значение молекулярно-генетических изменений в клетках уротелия при раке мочевого пузыря. Онкоурология. 2006;3:54–8.
3. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. Hum Pathol. 2011;42(4):455–81. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.007.
4. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. J Clin Oncol. 2006;24(22):3664–71.
5. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nat Rev Cancer. 2005;5(9):713–25.
6. Cheng J, Huang H, Pak J, Shapiro E, Sun TT, Cordon-Cardo C, Waldman FM, Wu XR. Allelic loss of p53 gene is associated with genesis and maintenance, but not invasion, of mouse carcinoma in situ of the bladder. Cancer Res. 2003;63(1):179–85.
7. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, Shen MM, Cordon-Cardo C, Abate-Shen C. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. Genes Dev. 2009;23(6):675–80. doi: 10.1101/gad.1772909.
8. Бабаян АЮ, Карякин ОБ, Теплов АА, Залетаев ДВ, Немцова МВ. Молекулярно-генетические изменения, определяющие патогенез поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря. Молекулярная биология. 2011;45(6):1012–6.
9. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Rev Urol. 2008;10(1):31–43.
10. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Carcinogenesis. 2006;27(3):361–73.
11. McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, Siefker-Radtke A, Dinney C, Czerniak B. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. Urol Oncol. 2010;28(4):429–40. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.04.008.
12. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:377–406. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113248.
13. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M, Gill H, Presti J Jr, Chang HY, van de Rijn M, Shortliffe L, Weissman IL. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(33):14016–21. doi: 10.1073/pnas.0906549106.
14. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. Cancer Cell Int. 2007;7:2.
15. Jones TD, Wang M, Eble JN, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Cocco A, Cheng L. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. Clin Cancer Res. 2005;11(18):6512–9.
16. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van Der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJ. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. Am J Pathol. 2002;161(3):1051–60.
17. Wong DJ, Paulson TG, Prevost LJ, Galipeau PC, Longton G, Blount PL, Reid BJ. p16(INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. Cancer Res. 2001;61(22):8284–9.
18. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. Int J Cancer. 2002;101(1):1–6.
19. Paiss T, Wöhr G, Hautmann RE, Mattfeldt T, Müller M, Haeussler J, Vogel W. Some tumors of the bladder are polyclonal in origin. J Urol. 2002;167(2 Pt 1):718–23.
20. Davidson DD, Cheng L. "Field cancerization" in the urothelium of the bladder. Anal Quant Cytol Histol. 2006;28(6):337–8.
21. Takahashi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, Kato T, Ogawa O, Habuchi T. Distinct microsatellite alterations in upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. J Urol. 2001;165(2):672–7.
22. Бабаян АЮ, Андреева ЮЮ, Залетаев ДВ, Немцова МВ. Клональное происхождение множественных очагов рака мочевого пузыря. Архив патологии. 2012;74(5):44–50.
23. Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, Wiuf C, Borre M, Dyrskjot L, Orntoft TF. Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. Clin Cancer Res. 2011;17(17):5582–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2659.
24. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjö Dahl G, Hallden C, Chebil G, Veerla S, Ryden T, Månsson W, Liedberg F, Höglund M. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. Cancer Res. 2010;70(9):3463–72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213.

References

1. Davydov MI, Maksimovich DI, Zaridze DG. Dynamics of cancer morbidity and mortality in Russia. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2015; 26(Suppl.):1–57 (in Russian).



2. Bashkatov SV, Nemtsova MV, Karyakin OB. Klinicheskoe znachenie molekulyarno-geneticheskikh izmeneniy v kletkakh uroteliya pri rake mochevogo puzyrya [Clinical value of chromosomal genetic changes in urothelial cells in urinary bladder cancer]. *Onkourologiya*. 2006;3:54–8 (in Russian).
3. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol*. 2011;42(4):455–81. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.007.
4. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in non-muscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3664–71.
5. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(9):713–25.
6. Cheng J, Huang H, Pak J, Shapiro E, Sun TT, Cordon-Cardo C, Waldman FM, Wu XR. Allelic loss of p53 gene is associated with genesis and maintenance, but not invasion, of mouse carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Res*. 2003;63(1):179–85.
7. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, Shen MM, Cordon-Cardo C, Abate-Shen C. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev*. 2009;23(6):675–80. doi: 10.1101/gad.1772909.
8. Babayan AYu, Karyakin OB, Teplov AA, Zaletaev DV, Nemtsova MV. Molekulyarno-geneticheskie izmeneniya, opredelyayushchie patogenez poverkhnostnogo i invazivnogo raka mochevogo puzyrya [Some molecular-genetic markers defining the pathogenesis of superficial and invasive bladder cancer.] *Molecular Biology*. 2011;45(6):929–32. (in Russian).
9. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol*. 2008;10(1):31–43.
10. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis*. 2006;27(3):361–73.
11. McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, Siefker-Radtke A, Dinney C, Czerniak B. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol*. 2010;28(4):429–40. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.04.008.
12. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:377–406. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113248.
13. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M, Gill H, Presti J Jr, Chang HY, van de Rijn M, Shortliffe L, Weissman IL. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(33):14016–21. doi: 10.1073/pnas.0906549106.
14. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int*. 2007;7:2.
15. Jones TD, Wang M, Eble JN, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Cocco A, Cheng L. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2005;11(18):6512–9.
16. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van Der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJ. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol*. 2002;161(3):1051–60.
17. Wong DJ, Paulson TG, Prevo LJ, Galipeau PC, Longton G, Blount PL, Reid BJ. p16(INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. *Cancer Res*. 2001;61(22):8284–9.
18. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. *Int J Cancer*. 2002;101(1):1–6.
19. Paiss T, Wöhr G, Hautmann RE, Mattfeldt T, Müller M, Haeussler J, Vogel W. Some tumors of the bladder are polyclonal in origin. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):718–23.
20. Davidson DD, Cheng L. "Field cancerization" in the urothelium of the bladder. *Anal Quant Cytol Histol*. 2006;28(6):337–8.
21. Takahashi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, Kato T, Ogawa O, Habuchi T. Distinct microsatellite alterations in upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. *J Urol*. 2001;165(2):672–7.
22. Babayan AYu, Andreeva YuYu, Zaletaev DV, Nemtsova MV. Klonal'noe proiskhozhdenie mnozhestvennykh ochagov raka mochevogo puzyrya [Clonal origin of multiple foci of urinary bladder cancer]. *Arkhiv patologii*. 2012;74(5):44–50 (in Russian).
23. Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, Wiuf C, Borre MI, Dyrskjot L, Orntoft TF. Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. *Clin Cancer Res*. 2011;17(17):5582–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2659.
24. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjö Dahl G, Hallden C, Chebil G, Veerla S, Ryden T, Månsson W, Liedberg F, Höglund M. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res*. 2010;70(9):3463–72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213.

The molecular pathogenesis of bladder cancer

Nemtsova M.V. • Kushlinskii N.E.

The review describes the current views on urothelial carcinoma carcinogenesis. Based on the up-to-date genetic studies, molecular pathways determining the development of superficial and invasive bladder cancers are considered. It was demonstrated that the development of noninvasive bladder tumors occurred predominantly through oncogenes activation, while the genesis of invasive cancer is based on inactivation of tumor suppressor genes. Principal mechanisms of multiple and recurrent bladder tumors development are discussed including its monoclonal and oligoclonal models.

One of the most promising nowadays approaches is the determination of new generation markers, such as molecular genetic abnormalities in the hereditary apparatus of the cell underlying its malignant transformation. Molecular markers' panels used for diagnostics, prognosis, and monitoring of urothelial carcinoma patients are analyzed.

Key words: superficial and invasive bladder cancer, mutations, gene, *FGFR3*, *TP53*, monoclonal and oligoclonal bladder tumors.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88

Nemtsova Marina Vyacheslavovna – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory Epigenetics¹

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory²
 ✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.
 E-mail: kne3108@gmail.com

¹ Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115478, Russian Federation

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



Нейроэндокринные опухоли бронхопульмональной системы и тимуса: морфологические аспекты диагностики

Делекторская В.В.

Делекторская Вера Владимировна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии¹
 ✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (499) 324 61 11.
 E-mail: delektorskaya@yandex.ru

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Обзор посвящен анализу современных представлений о различных типах нейроэндокринных опухолей бронхопульмональной системы и тимуса. В нем обобщены сведения об особенностях последней гистологической классификации 2015 года и критериях морфологической диагностики с учетом гистологических и иммуногистохимических параметров. Обсуждаются вопросы номенклатуры, системы градации и стадирования. В свете

этих критериев представлены также данные о ключевых молекулярных маркерах, вовлеченных в развитие нейроэндокринных опухолей легкого и тимуса.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, бронхопульмональная система, тимус, дифференцировка, степень злокачественности, иммуногистохимические маркеры.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-89-96

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) объединяют группу относительно редких эпителиальных новообразований из клеток с нейроэндокринным фенотипом и образуют важную категорию первичных злокачественных новообразований легкого и тимуса. Эти новообразования демонстрируют общие морфологические и биологические нейроэндокринные характеристики, и их часто объединяют в группу НЭО внутригрудной локализации, которые в соответствии с эмбриональной классификацией являются производными

переднего отдела первичной кишки [1, 2]. Во всем спектре НЭО различных анатомических локализаций бронхопульмональная система относится к наиболее часто встречающимся источникам происхождения опухолей данного типа, следуя за пищеварительной системой. Напротив, в тимусе новообразования данного типа развиваются очень редко [3, 4].

Бронхопульмональные и тимические НЭО, так же как нейроэндокринные новообразования желудочно-кишечного тракта и других локализаций, образуют крайне разнородную

группу в отношении «биологического поведения» и клинических проявлений. Эти опухоли обладают общей способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны и в зависимости от уровня гормональной активности и клинической симптоматики делятся на функционирующие и нефункционирующие новообразования. Большинство НЭО бронхопьюльмональной системы и тимуса представляют собой спорадические новообразования, однако в 5–15% случаев они могут быть частью наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа [5].

Несмотря на то что НЭО относятся к редким опухолям, частота их выявления и распространенность постоянно увеличиваются на протяжении нескольких последних десятилетий. Для точной диагностики, оценки прогноза и выбора адекватной терапии НЭО легкого и тимуса необходимы четкие базовые установки для их классификации в процессе морфологического исследования, а также внедрение новых молекулярных маркеров оценки индивидуального прогноза и мишеней для «таргетной» противоопухолевой терапии заболевания.

Современная номенклатура и гистологическая классификация

Для практического использования в процессе морфологической диагностики НЭО бронхопьюльмональной системы и тимуса в настоящее время применяется система гистологических критериев, включенных в классификацию опухолей легкого, плевры, тимуса и сердца, последняя – четвертая – редакция которой разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. [6].

Классификация ВОЗ (2015) использует одинаковую терминологию для обозначения НЭО легкого и тимуса. Выделены 4 основных подтипа НЭО легкого и тимуса, к которым относятся типичный карциноид, атипичный карциноид, крупноклеточный нейроэндокринный рак и мелкоклеточный рак.

В соответствии с современными представлениями НЭО легкого и тимуса различают по степени дифференцировки и степени злокачественности, при этом опухоли располагаются в порядке возрастания их биологической агрессивности. Типичный и атипичный карциноиды образуют группу высококодифференцированных НЭО низкой и промежуточной степени злокачественности соответственно. Другие два подтипа – крупноклеточный нейроэндокринный рак

и мелкоклеточный рак – составляют четко определенную группу низкокодифференцированных карцином высокой степени злокачественности.

Целый ряд работ посвящен критическому анализу данной классификации и оценке другой номенклатуры, применяемой для обозначения этих опухолей [7, 8, 9, 10]. Некоторые работы основаны на концепциях, возникших до разработки классификации ВОЗ (2015), и разделяют НЭО легкого и тимуса в соответствии с традиционной системой на 3 категории: высоко-, умеренно- и низкокодифференцированные карциномы. Несмотря на то что универсальное соглашение пока не достигнуто, авторы современной классификации не рекомендуют использовать данную терминологию в процессе морфологической диагностики.

Системы определения степени злокачественности и стадии

Значительные различия в прогнозе и лечебных подходах к определенным типам бронхопьюльмональных и тимических НЭО, особенно низкокодифференцированным вариантам, требуют точной морфологической верификации диагноза [7, 11].

Система определения степени злокачественности для всех НЭО внутригрудной локализации, которую предложили ВОЗ (2015) и Международная ассоциация по изучению рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC), выделяет низкую, промежуточную и высокую степени злокачественности. Данная система использует одинаковые критерии определения степени злокачественности для НЭО легкого и тимуса, причем наиболее значимыми параметрами признаны митотический индекс и наличие некрозов.

При гистологическом исследовании НЭО разных групп демонстрируют прогрессивное увеличение количества митотических фигур, которые определяются на участке площадью 2 мм², и распространенности некрозов, при этом для типичных карциноидных опухолей характерны наименьшие значения, а мелкоклеточного рака – наибольшие (табл. 1). Разграничение основано на объективных морфологических признаках и имеет высоко достоверную клиническую значимость и прогностическую ценность. В заключении морфолога рекомендуется указывать не только степень злокачественности, но и реальные показатели пролиферативной активности опухолевых клеток.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 – параметр, необходимый для уточнения

**Таблица 1.** Критерии определения степени злокачественности для НЭО легкого и тимуса согласно классификации ВОЗ (2015) [6]

Тип	Митозы × 2 мм ²	Некрозы	Ki-67
Типичный карциноид	0–1	Нет	Менее 5%
Атипичный карциноид	2–10	Нет / фокальные	Менее 20%
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Более 10 (в среднем – 70)	Да / обширные	40–50%
Мелкоклеточный рак	Более 10 (в среднем – 80)	Да / обширные	50–100%

степени злокачественности НЭО легкого и тимуса и включенный в последнюю классификацию ВОЗ (2015) как дополнительный критерий межвариантной диагностики. Многие исследования, в основном посвященные анализу НЭО легкого, в которых предпринимались попытки создания новых систем градации этих опухолей, свидетельствуют о целесообразности использования данного маркера, особенно при исследовании маленьких биопсийных образцов [12, 13, 14].

Основопологающим признаком данной системы является выделение трех степеней злокачественности, при этом опухоли низкой и промежуточной степеней злокачественности (типичные и атипичные карциноиды) имеют сходные морфологические признаки высокодифференцированных НЭО и различаются главным образом по пролиферативной активности или выраженности некрозов. Низкодифференцированная морфология характерна для опухолей высокой степени злокачественности (крупноклеточного нейроэндокринного и мелкоклеточного рака).

Стадия заболевания при бронхопульмональных НЭО определяется на основе критериев 7-й редакции TNM классификации (AJCC/UICC, 2010) для немелкоклеточного рака легкого [15]. Модификации данной классификации, основанные на рекомендациях IASLC, позволяют с высокой степенью достоверности предсказывать прогноз заболевания.

Основные критерии морфологической диагностики

Бронхопульмональные НЭО составляют, по последним данным, 27% всех разновидностей нейроэндокринных новообразований и примерно 20–25% от общего числа злокачественных опухолей легкого [16, 17]. Мелкоклеточный рак – самая распространенная форма НЭО данной локализации – составляет 14–20% всех типов рака легкого. За ним следуют крупноклеточный нейроэндокринный рак и карциноидные опухоли, насчитывающие примерно 3 и 1–2% среди всех типов новообразований легкого соответственно, при этом в группе карциноидных опухолей на долю атипичного карциноида приходится около 10%.

Таблица 2. Диагностические морфологические признаки нейроэндокринных опухолей легкого согласно классификации ВОЗ (2015) [6]

Признак	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Мелкоклеточный рак
Органоидный тип строения	Характерен	Характерен	Присутствует, менее выражен	Отсутствует
Размер клеток	Крупный	Крупный	Крупный	Мелкий
Цитоплазма	Обильная	Обильная	Обильная	Скудная
Ядерный плеоморфизм	Обычно отсутствует	Иногда присутствует	Присутствует	Присутствует
Четкие ядрышки	Нет	Нет	Да	Нет

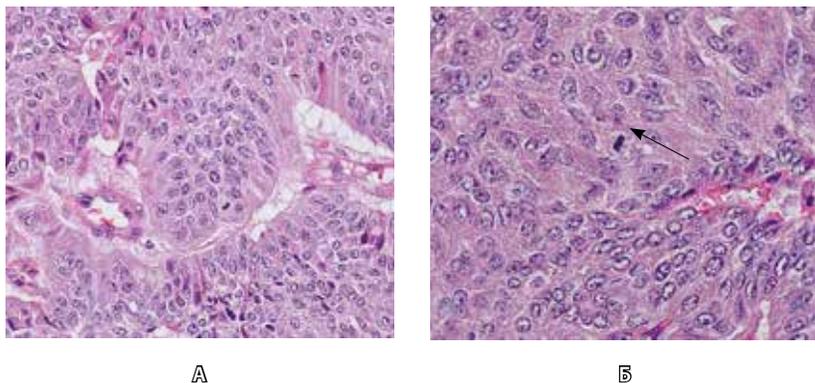


Рис. 1. Атипичный карциноид легкого. Гистологическое строение. **А** – умеренный клеточный полиморфизм и точечные некрозы в опухоли (×600). **Б** – клетки опухоли содержат ядра с гранулярным хроматином, фигура митоза (стрелка) (×1000). Окраска гематоксилином и эозином

НЭО тимуса объединяют группу злокачественных эпителиальных новообразований, которые имеют морфологические характеристики, идентичные НЭО других локализаций. Они составляют почти 3% от общего числа НЭО всех анатомических локализаций и около 5% всех новообразований переднего средостения. Эти опухоли могут возникать в любом возрасте и, как и другие тимические виды рака, чаще наблюдаются у мужчин [18, 19].

Высокодифференцированные НЭО легкого и тимуса (типичные и атипичные карциноиды) демонстрируют типичную, хорошо организованную гистологическую структуру: органоидную, трабекулярную или инсулярную модель строения с тонкой фиброваскулярной стромой, разграничивающей гнезда опухолевых клеток, которые

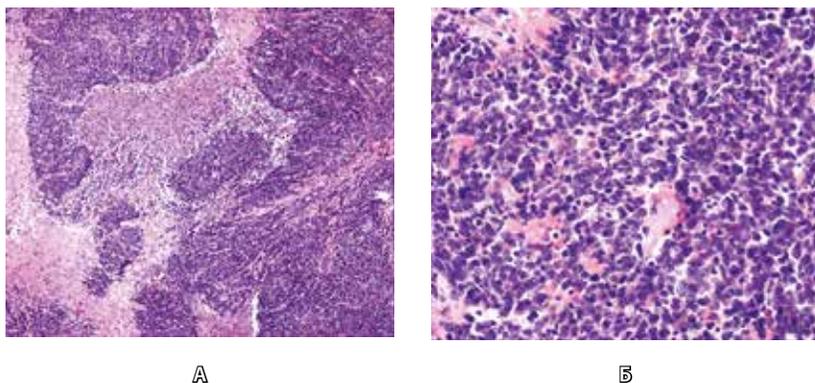


Рис. 2. Мелкоклеточный рак легкого. Гистологическое строение. **А** – опухоль представлена плотными пластами, состоящими из мелких монорморфных клеток с гиперхромными ядрами, видны обширные участки некроза, строма развита слабо (×100). **Б** – опухолевые клетки имеют округлые ядра с нежно гранулярным хроматином и незаметными ядрышками, скудную цитоплазму, видны фигуры митоза (×600). Окраска гематоксилином и эозином

иногда формируют цепочки, структуры типа периферических «палисадов» и «розеток». Опухоль построена однотипными клетками округлой или овальной формы с эозинофильной, умеренно развитой цитоплазмой и круглыми ядрами с незаметными ядрышками и характерным гранулярным хроматином типа «соль и перец».

Эти опухоли могут демонстрировать целый спектр вариантов гистологического строения, в том числе веретеноклеточный, папиллярный, онкоцитарный, светлоклеточный, муцинсекретирующий, пигментный (меланинсекретирующий), с образованием в строме хряща, кости, гиалина, амилоида и другие варианты дифференцировки.

Важно отметить, что особенности роста и гистологической структуры типичного и атипичного карциноидов, включая клеточную атипию и ядерный плеоморфизм, местную и сосудистую инвазию и даже наличие регионарных метастазов, не являются критериями межвариантной дифференциальной диагностики, которая строится на оценке пролиферативной активности и выраженности некрозов в данных типах высокодифференцированных НЭО (рис. 1).

Категория низкодифференцированных опухолей легкого и тимуса представлена двумя основными типами, критерии диагностики которых имеют значительные отличия от высокодифференцированных аналогов (табл. 2). Мелкоклеточный рак чаще всего встречается в легком, состоит из мелких однотипных клеток округлой, овальной или вытянутой формы со скудной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами (рис. 2). Ключевым диагностическим признаком является вид ядер, содержащих характерный нежный хроматин и незаметные ядрышки. Слабое развитие цитоплазмы иногда создает впечатление опухоли из «голых» ядер. Зоны диффузного роста опухоли иногда могут сочетаться с типичными карциноидными структурами. Для опухоли характерны обширные зоны некроза и высокая митотическая активность. Морфологический диагноз базируется преимущественно на оценке гистологических особенностей опухоли, которые выявляются на светооптическом уровне при анализе срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак построен из клеток крупного или промежуточного размера с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, значительной ядерной атипией; опухоль сохраняет нейроэндокринную морфологию, содержит мультифокальные или комедоподобные некрозы, большое число



митозов. Для подтверждения диагноза крупноклеточного нейроэндокринного рака необходимо продемонстрировать четкую экспрессию как минимум одного нейроэндокринного маркера в 10% клеток опухоли.

Клеточный иммунофенотип

Иммуногистохимический анализ позволяет подтвердить диагноз, различить отдельные подтипы НЭО легкого и тимуса, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без выявленного первичного очага [20].

В настоящее время морфологическая диагностика НЭО легкого и тимуса невозможна без выявления экспрессии иммуногистохимических маркеров нейроэндокринной дифференцировки. Два основных общих нейроэндокринных маркера рекомендованы для обязательного использования: хромогранин А, один из наиболее характерных неспецифических маркеров, связанный с плотными гранулами, и синаптофизин, маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами (рис. 3). Обращает на себя внимание, что экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных новообразованиях, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭО.

Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используют иммуногистохимическое окрашивание на цитокератины. Большинство НЭО демонстрируют положительную реакцию при окрашивании антителами к панцитокератину (клон AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2). Для низкодифференцированных опухолей, особенно мелкоклеточного рака, типичным является слабое точечное окрашивание на цитокератины, которое отличается от сильной диффузной реакции, характеризующей высокодифференцированные опухоли.

Бронхопульмональные и тимические НЭО могут быть позитивны к CD56, NSE, PGP9.5, CD57, а также гликопротеинам и пептидным гормонам, таким как хорионический гонадотропин (α и β субъединицы), соматостатин, холецистокинин, кальцитонин, серотонин, адренокортикотропный, меланинстимулирующий, антидиуретический и другие гормоны. Большинство этих реакций демонстрируют высокую чувствительность, но не обладают достаточной специфичностью. Не существует точной «функциональной» классификации НЭО легкого и тимуса, отражающей особенности их гормональной продукции,

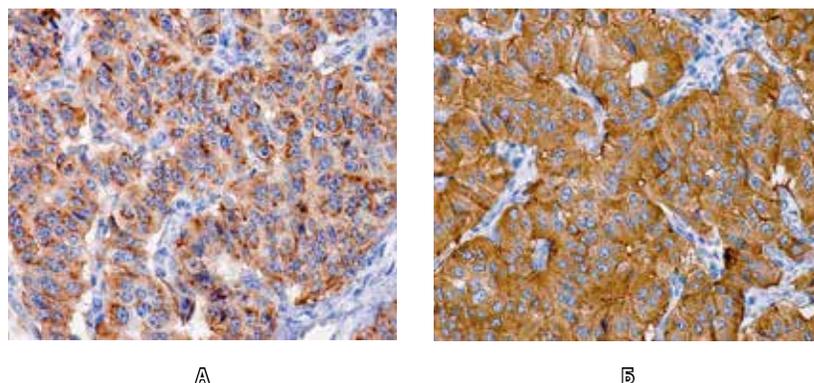


Рис. 3. Типичный карциноид легкого. Иммунофенотип опухоли. **А** – экспрессия хромогранина А в виде зернистого окрашивания цитоплазмы клеток опухоли (x 600). **Б** – экспрессия синаптофизина в цитоплазме клеток опухоли (x 600). Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

и различные пептидные гормоны определяются, как правило, при уточнении диагноза по решению морфолога или клиническим требованиям. Важно отметить, что мембранный рецептор молекул нейрорадгезии CD56 (NCAM) рассматривается как наиболее чувствительный маркер для мелкоклеточного рака легкого, при этом положительную реакцию демонстрирует от 90 до 100% случаев. Учитывая низкую специфичность данного маркера, интерпретировать иммуногистохимические данные всегда следует в контексте соответствующей морфологической структуры опухоли и экспрессии других нейроэндокринных маркеров – синаптофизина и хромогранина А.

При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных иммуногистохимических маркера: CDX2 и TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1) [21]. С помощью данных белков можно различить наиболее частые первоисточники метастатических опухолей, а именно: желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа или легкое. Органную принадлежность НЭО легкого может подтвердить экспрессия TTF-1. Исключение составляет мелкоклеточный рак легкого, так как достоверно продемонстрировано, что экспрессия TTF-1 наблюдается в мелкоклеточном раке не только легкого, но и других локализаций – предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки и желудочно-кишечного тракта (с частотой от 44 до 80%) [22].

Индекс пролиферативной активности клеток Ki-67, как указывалось выше, включен в классификацию ВОЗ (2015) в качестве дополнительного

диагностического критерия, с помощью которого можно различить подтипы и степень злокачественности НЭО легкого. Целесообразность использования данного маркера не вызывает сомнения, особенно при исследовании маленьких биопсийных образцов. В таких случаях трудно провести тщательный гистологический анализ материала и существует вероятность гипердиагностики карциноидных опухолей как мелкоклеточного рака легкого. При этом иммуногистохимическая экспрессия Ki-67 может служить важным показателем для выявления различий между мелкоклеточным раком и типичным или атипичным карциноидом [23]. Так, для мелкоклеточного рака легкого характерен высокий индекс пролиферативной активности Ki-67, который обычно превышает 50% окрашенных ядер опухолевых клеток и в среднем варьирует от 70 до 90%, в то время как в карциноидных опухолях этот показатель, как правило, не достигает 20%. Пороговый уровень индекса пролиферативной активности Ki-67 для разграничения типичного и атипичного карциноида в соответствии с классификацией ВОЗ (2015) составляет 5% окрашенных ядер клеток НЭО легкого. При этом индекс Ki-67, который наблюдается в типичном карциноиде, должен быть менее 5% окрашенных ядер клеток опухоли, а в случае атипичного карциноида этот показатель должен находиться между 5 и 20%. Вместе с тем авторы последней классификации ВОЗ (2015) отмечают, что полезность данного маркера для разграничения типичного и атипичного карциноидов или определения прогноза (с пороговыми уровнями от 2,5 до 5,8%) еще не является окончательно установленной. Следует также отметить, что индекс Ki-67 не только служит диагностическим показателем, но очень важен для оценки лекарственной чувствительности НЭО, независимо от ее локализации.

Таким образом, оптимальная панель иммуногистохимических маркеров для диагностики высококодифференцированных НЭО включает хромогранин А, синаптофизин и Ki-67 (MIB-1), в то время как диагностика низкодифференцированных вариантов часто требует более широкой панели маркеров, в которую входят окраски с помощью антител к цитокератинам, хромогранину А, синаптофизину, CD56, TTF-1 и Ki-67 (MIB-1).

Перспективным и актуальным направлением при НЭО легкого считается изучение молекулярных маркеров лекарственной чувствительности. В ряду специфических рецепторов и ферментов, отражающих различную чувствительность опухоли к лекарственному лечению (биотерапии,

химиотерапевтическим и таргетным препаратам), активно изучаются рецепторы к соматостатину, тимидилатсинтетаза, mTOR, HIF-1 α , ген MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза), белок CADM1 [24]. Так, наличие на клетках НЭО пяти типов рецепторов к соматостатину представляет собой молекулярную мишень для клинического использования аналогов соматостатина, которые при связывании с рецепторами подавляют функциональную активность данных новообразований. Рецепторы к соматостатину 2-го типа встречаются наиболее часто в высококодифференцированных опухолях, однако их экспрессия выявляется и в определенной части низкодифференцированных новообразований, что важно для более точной оценки подходов к их лечению. В настоящее время разработаны предложения по иммуногистохимической оценке экспрессии рецепторов соматостатина в хирургических и биопсийных образцах НЭО, и эти исследования вошли в процесс рутинной диагностики опухолей.

В нескольких работах предприняты попытки исследования молекулярного профиля тимических НЭО. Используя метод сравнительной геномной гибридизации, идентифицированы нарушения генома, которые свидетельствовали как об увеличении (в хромосомах X, 8, 18 и 20p), так и о потерях (в хромосомах 6, 13q, 13p, 9q и 11q) числа копий генетического материала. Хромосомные нарушения, выявленные в случаях НЭО тимуса, ассоциированных с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, были отличны от тех изменений, которые определялись в спорадических наблюдениях [25].

Данные о зависимости между молекулярным профилем опухоли и ответом на лечение в настоящее время только накапливаются. Тем не менее очевидно, что в ближайшем будущем будут усовершенствованы методы определения специфических молекулярно-биологических характеристик НЭО и эта информация приобретет важное практическое значение. Сегодня все больше внимания уделяется разработке так называемой молекулярной классификации НЭО, которая должна дополнить гистологическую классификацию и способствовать более точному определению различных морфологических типов, а также выбору оптимальной терапевтической стратегии.

Заключение

Морфологический спектр нейроэндокринных новообразований практически невозможно объединить в унифицированную концепцию, поэтому особое внимание обращается на



конкретные диагностические критерии, которые отличают морфологические подтипы НЭО легкого и тимуса и имеют четкую связь с прогнозом заболевания. Наиболее широкое использование получили критерии классификации ВОЗ (2015), ключевым моментом которой является оценка морфологических признаков в комбинации с точно определенной пролиферативной активностью клеток и наличием или

отсутствием некрозов в опухоли. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования современной морфологической диагностики НЭО легкого и тимуса и разработки более специфичных молекулярных маркеров, которые служили бы дополнительными диагностическими и прогностическими показателями и новыми потенциальными мишенями для противоопухолевой терапии. ☺

Литература

1. Тер-Ованесов МД, Полоцкий БЕ. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2005;6(4):220–6.
2. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120–3.
3. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Has-san MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas.* 2010;39(6):784–98. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
4. Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum: review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22(3):223–9.
5. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusano F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2603–9.
6. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th edition. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
7. Brambilla E, Lantuejoul S. Thoracic neuroendocrine tumors. *Ann Pathol.* 2005;25(6):529–44.
8. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
9. Kalhor N, Moran CA. Mediastinal neuroendocrine tumours. *Diagn Histopathol.* 2010;16(5):237–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2010.03.003>.
10. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):206–21. doi: 10.1309/AJCP9H1OTMUCSKQW.
11. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):70–6.
12. Чекини АК, Павловская АИ, Смирнова ЕА. Карциноидные опухоли легких и тимуса. Морфологические особенности. *Архив патологии.* 2012;(2):40–1.
13. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(6):874–8.
14. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, Campanini N, Carbonegnani P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2013;21(1):1–16. doi: 10.1530/ERC-13-0246.
15. Rusch VW, Appleman HD, Blackstone E. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. American Joint Commission on Cancer. Springer: Chicago; 2009. p. 253–70.
16. Rehkhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(11):1628–38. doi: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
17. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii65–71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
18. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(1):100–10.
19. Srirajakanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer.* 2008;60(1):4–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.014.
20. DeLellis RA, Shin SJ, Treaba OD. Chapter 10: Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications.* 3rd edition. Elsevier Inc; 2010. p. 291–329.
21. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(3):394–404.
22. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology.* 2000;36(5):415–20.
23. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):179–87.
24. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:S51–9.
25. Pan CC, Jong YJ, Chen YJ. Comparative genomic hybridization analysis of thymic neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 2005;18(3):358–64.

References

1. Ter-Ovanesov MD, Polotskiy BE. Kartsinoidnye opukholi torakal'noy lokalizatsii – sovremennoe sostoyanie problemy [Thoracic carcinoid tumors: current state of the problem]. *Prakticheskaya onkologiya.* 2005;6(4):220–6 (in Russian).
2. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120–3.
3. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Has-san MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis



- and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010;39(6):784–98. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
- Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum: review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(3):223–9.
 - Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusano F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2603–9.
 - Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th edition. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
 - Brambilla E, Lantuejoul S. Thoracic neuroendocrine tumors. *Ann Pathol*. 2005;25(6):529–44.
 - Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
 - Kalhor N, Moran CA. Mediastinal neuroendocrine tumours. *Diagn Histopathol*. 2010;16(5):237–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2010.03.003>.
 - Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):206–21. doi: 10.1309/AJCP9H1OTMUCSKQW.
 - Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):70–6.
 - Chekini AK, Pavlovskaya AI, Smirnova EA. Kartsinoidnye opukholi legkikh i timusa. Morfolozicheskie osobennosti [Morphological features of pulmonary and thymic carcinoid tumor]. *Arkhiv patologii*. 2012;(2):40–1 (in Russian).
 - Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(6):874–8.
 - Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardzizoni A, Campanini N, Carbone P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2013;21(1):1–16. doi: 10.1530/ERC-13-0246.
 - Rusch VW, Appleman HD, Blackstone E. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. American Joint Commission on Cancer. Springer: Chicago; 2009. p. 253–70.
 - Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1628–38. doi: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
 - Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii65–71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
 - Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(1):100–10.
 - Srirajakanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer*. 2008;60(1):4–13. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.014.
 - DeLellis RA, Shin SJ, Treaba OD. Chapter 10: Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 3rd edition. Elsevier Inc; 2010. p. 291–329.
 - Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(3):394–404.
 - Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology*. 2000;36(5):415–20.
 - Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(2):179–87.
 - Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch*. 2007;451 Suppl 1:S51–9.
 - Pan CC, Jong YJ, Chen YJ. Comparative genomic hybridization analysis of thymic neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. 2005;18(3):358–64.

Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus: morphological aspects of diagnosis

Delektorskaya V.V.

This review deals with the analysis of up-to-date concepts of various types of human neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus. It summarizes the information on the specifics of the recent histological classification from 2015 and criteria of morphological diagnosis taking into account histological and immunohistochemical parameters. Current issues of the nomenclature, as well as of grading and staging systems are discussed. In the light of these criteria,

data on key molecular markers involved in the development of neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus are also presented.

Key words: neuroendocrine tumor, bronchopulmonary system, thymus, differentiation, grade, immunohistochemical markers.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-89-96

Delektorskaya Vera Vladimirovna – MD, PhD, Head of Histochemistry and Electron Microscopy Laboratory¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 61 11.

E-mail: delektorskaya@yandex.ru

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



Тромбоэмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов

Розанов И.Д. • Семашкова А.Е. • Балканов А.С. • Терпигорев С.А. • Степанова Е.А.

У онкологических больных риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 4–7 раз превышает таковой у пациентов других категорий. ТЭЛА – вторая по частоте причина смерти в первый год после установления диагноза рака. У пациентов со злокачественными опухолями головного мозга ТЭЛА развивается в 7,5% случаев, при раке желудочно-кишечного тракта – от 1 до 25%, при раке молочной железы – от 4,5 до 17,5%, при раке легких – от 4 до 10%. Риск ТЭЛА увеличивается при проведении оперативных вмешательств, химиотерапии, а также в случае генерализации опухолевого

процесса. В 13% случаев ТЭЛА может выступать первым клиническим проявлением манифестировавшего онкологического заболевания. Для профилактики и лечения ТЭЛА используют низкомолекулярный гепарин или варфарин. Применение низкомолекулярного гепарина вдвое уменьшает вероятность повторной эмболии. На фоне терапии низкомолекулярным гепарином или варфарином в 14–19% случаев развиваются кровотечения. Использование кава-фильтра показано только в случае неэффективности антикоагулянтной терапии. У онкологических пациентов не применяют

так называемые новые пероральные антикоагулянты – селективные ингибиторы тромбина или фактора свертывания крови Ха. Таким образом, в современной онкологии диагностика и лечение ТЭЛА представляется весьма актуальной проблемой, обуславливающей необходимость поиска новых подходов к ее решению.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, онкологический пациент, низкомолекулярный гепарин, варфарин.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – патологическое состояние, характеризующееся полной или частичной окклюзией тромбом просвета легочной артерии или ее ветвей. Известно, что первое описание ТЭЛА, датированное позапрошлым веком, принадлежит французскому ученому Рене Лаэннеку (René Laënnec), который назвал ее «легочной апоплексией». Впоследствии уже выдающийся немецкий патолог Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) экспериментально доказал, что тромбы в венах нижних конечностей служат источником эмболии ветвей легочной артерии. Первой русской фундаментальной работой, посвященной этой проблеме, была монография И.Ф. Клейна «О тромбозе, эмболии», опубликованная в 1863 г. В современном мире ТЭЛА, возникающая как осложнение тромбоза вен нижних конечностей и таза, достаточно распространенная патология, регистрируемая у 35–40 человек на 100 тыс. населения [1]. В 20–30% случаев (0,1% населения в экономически развитых странах) ТЭЛА приводит к гибели пациента [2].

Эпидемиология ТЭЛА среди пациентов с онкологической патологией

В XIX в. была установлена взаимосвязь между наличием опухоли у пациента и увеличением вероятности возникновения ТЭЛА. С учетом ежегодного роста заболеваемости злокачественными опухолями, а также в связи с тем, что ТЭЛА значительно усложняет лечение основного онкологического заболевания и приводит к сокращению общей выживаемости таких пациентов, диагностика и лечение этого патологического состояния представляется актуальной проблемой современной онкологии. В среднем риск возникновения ТЭЛА у онкологических пациентов в 4–7 раз выше, чем в других группах больных. ТЭЛА является второй по частоте причиной смерти в первый год после установления онкологического диагноза [3, 4].

Частота возникновения ТЭЛА у онкологических пациентов зависит как от локализации злокачественной опухоли, так и от способа ее лечения. Так, у пациентов со злокачественной опухолью головного мозга в 7,5% случаев диагностируют тромбоз глубоких вен голени, сопровождающийся



Розанов Иван Дмитриевич – врач радиологического отделения¹

Семашкова Анна Евгеньевна – мл. науч. сотр., терапевтическое отделение № 1¹

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 19 07. E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Терпигорев Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачом-трудоустройственной экспертизы¹

Степанова Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹

ТЭЛА, которая становится причиной смерти 12% таких пациентов. Установлены следующие факторы, способствующие развитию ТЭЛА: проведение краниотомии, гемипарез, пожилой возраст, гипертоническая болезнь и морфологические признаки злокачественности опухоли. Эти неблагоприятные факторы повышают риск развития ТЭЛА вдвое [5].

Риск возникновения ТЭЛА у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта несколько ниже. Частота развития ТЭЛА у больных с раком прямой кишки, которым проводится химиотерапия, составляет от 1 до 4% [6], в 17% случаев ТЭЛА выступает причиной послеоперационной летальности таких пациентов [7]. При гастроэзофагеальном раке ТЭЛА наблюдается в 7,6% случаев [8], после гастрэктомии – в 0,2% [9]. По данным зарубежных исследователей, риск возникновения ТЭЛА у больных с диагнозом аденокарциномы желудка очень высок и составляет 25%, при этом смертность от ТЭЛА может достигать 18% [10].

Риск развития ТЭЛА у пациенток с местно-распространенной формой рака молочной железы составляет 4,5%. В случае генерализации рака молочной железы ТЭЛА регистрируется уже гораздо чаще – у 17,5% пациенток. От 2 до 4,5% пациенток с диагнозом рака молочной железы погибают вследствие ТЭЛА [2, 11].

М.Е. Tesselaar и соавт. приводят данные обследования пациентов с раком легкого: у 4–10% из них обнаружена ТЭЛА. При этом пациенты с аденокарциномой легкого имеют более высокий риск развития ТЭЛА, чем с плоскоклеточной формой рака легкого. Риск возникновения ТЭЛА вдвое выше у больных с немелкоклеточным раком, чем с мелкоклеточным. Увеличивает риск возникновения ТЭЛА выполнение пункционной биопсии, проведение химиотерапии, а также наличие метастазов. Установлено, что пациенты с диагнозом рака легкого имеют крайне высокий процент смертности от ТЭЛА – летальный исход наблюдается в 19% случаев [12].

У людей, страдающих раком предстательной железы, также отмечено повышение риска развития ТЭЛА. Частота ТЭЛА в этом случае составляет 1,1% и увеличивается в ответ на проведение андрогенной депривации и при метастазировании [13].

В ряде случаев возникновение клинической картины ТЭЛА у онкологических пациентов становится следствием окклюзии легочной артерии опухолевым эмболом, что характерно для рака молочной железы [2] и опухоли почки [11]. Причиной возникновения клиники ТЭЛА может быть и такое редкое онкологическое заболевание, как саркома легочной артерии [14].

Важно отметить, что в 13% случаев венозный тромбоз и/или ТЭЛА может быть первым симптомом, указывающим на наличие у пациента опухолевой патологии [15].

Патоморфоз ТЭЛА у онкологических пациентов

Механизмы, способствующие развитию ТЭЛА у онкологических пациентов, полностью не изучены. Среди наиболее вероятных причин выделим длительную иммобилизацию пациентов, приводящую к ухудшению оттока крови из нижних конечностей; гиперкоагуляцию, связанную с высвобождением воспалительных цитокинов и факторов свертывания крови в ответ на рост опухоли; химиотерапию и использование центрального венозного катетера [1, 3].

Классификация ТЭЛА

В руководстве Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC; 2000 г.) ТЭЛА подразделяется на 1) массивную, гемодинамически нестабильную (гипотония – артериальное давление менее 90 мм, шок, остановка сердца) – диагностируется в 5% случаев и сопровождается высокой смертностью в более чем 15% случаев; 2) субмассивную, гемодинамически стабильную (артериальное давление в норме, перегрузка правого желудочка, признаки повреждения миокарда) – смертность в этой группе достигает 3–15%; 3) немассивную, гемодинамически стабильную (нормальное артериальное давление, нет перегрузки правых отделов) – диагностируется у 50% пациентов, смертность среди которых не превышает 3% [16].

Диагностика ТЭЛА

Набор диагностических мероприятий при подозрении на ТЭЛА у онкологических пациентов не отличается от перечня, рекомендуемого при подозрении на ТЭЛА при иных патологических состояниях, и включает в себя проведение лабораторных (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови) и инструментальных (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография) методов исследования [1].

Лабораторными маркерами венозного тромбоза и/или ТЭЛА могут служить лейкоцитоз, тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина, высокий уровень в крови фрагментов протромбина 1+2, растворимого Р-селектина, фактора VIII [17]. Наиболее точным лабораторным методом диагностики ТЭЛА, в том числе у онкологических пациентов, является определение в крови D-димера,

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



А

Б

В

который образуется при преобразовании протромбина в тромбин. В норме содержание D-димера периферической крови составляет 0,25 мкг/мл. При массивной ТЭЛА этот показатель возрастает до 12–15 мкг/мл. У пациентов с венозным тромбозом без ТЭЛА уровень D-димера также увеличен, но не превышает 3,8–6,5 мкг/мл [1].

В диагностике ТЭЛА важную роль играет мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, использование которой позволяет верифицировать ТЭЛА даже в отсутствие жалоб и клинических симптомов, указывающих на ее развитие. Такая клиническая ситуация в англоязычной литературе получила обозначение “incidental pulmonary embolism” (дословно: ТЭЛА как случайная находка). Современная мультиспиральная компьютерная томография позволяет в деталях оценить объем и особенности поражения. Компьютерная томографическая ангиография считается точным, неинвазивным методом в диагностике ТЭЛА главных, долевых и сегментарных легочных артерий. Основными преимуществами компьютерной томографической ангиографии перед стандартной легочной ангиографией выступают малая инвазивность, меньшая стоимость и широкая доступность.

По результатам бесконтрастного компьютерно-томографического исследования оценивается состояние легочной паренхимы: с сохраненным или сниженным кровотоком, мозаичностью перфузии, наличием свежих фокусов инфарктной пневмонии или старых рубцовых процессов. При анализе результатов контрастного сканирования изменения в легочных артериях дифференцируют по характеру дефектов контрастирования с определением внутрисосудистого или пристеночного тромбоза, либо полной обтурации просвета сосуда (рисунок).

Острая ТЭЛА сопровождается увеличением диаметра пораженного сосуда. В дальнейшем

возможна реканализация тромба или развитие фиброзных изменений, характеризующихся сужением просвета тромбированной артерии и ее ветвей.

Еще одним «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА признана ангиопульмонография, но в связи с тяжестью состояния многих онкологических пациентов проведение данного исследования у них затруднительно. Эхокардиография считается наиболее информативным средством диагностики перегрузки правых отделов сердца при ТЭЛА [16, 18].

Профилактика ТЭЛА у онкологических пациентов

Мероприятия по профилактике ТЭЛА у онкологических пациентов направлены на снижение риска возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Рекомендовано ношение компрессионного белья [19], электростимуляция икроножных мышц [20], пневматическое сжатие нижних конечностей, уменьшающее венозную застой и повышающее системный фибринолиз [21], реже – установка кава-фильтра [22]. Основным средством профилактики ТЭЛА в онкологии является применение антикоагулянтов [23].

Медикаменты, обладающие противосвертывающими свойствами, подразделяются на прямые (стандартный и низкомолекулярный гепарин) и непрямые (варфарин) антикоагулянты, ингибиторы фактора II (тромбина) и фактора Ха.

Наиболее часто для профилактики ТЭЛА у онкологических пациентов используют низкомолекулярный гепарин, что приводит к снижению риска ТЭЛА, в частности, у пациентов с опухолью головного мозга, на 6,2–12,5% [24]. Возможно также использование непрямых антикоагулянтов, в частности варфарина, механизм действия которого основан на блокаде витамин-К-зависимого синтеза факторов свертывания крови. Дозировку варфарина следует подбирать, основываясь на ежедневном показателе свертываемости

Острая ТЭЛА.

А – нативное исследование, легочное окно. В обоих легких видны массивные участки инфарктов треугольной и округлой формы с вершиной, обращенной к центру, и отсутствием симптома воздушной бронхографии при ТЭЛА, осложненной инфарктными пневмониями.

Б и **В** – аксиальные компьютерные томограммы на фоне болюсного контрастирования (другой пациент): **Б** – центральный дефект контрастирования (внутрипросветный тромб) в просвете левой нижнедолевой ветви левой легочной артерии (стрелка); **В** – пристеночный тромб в расширенной правой ветви легочной артерии с полной обтурацией просвета (стрелка)

крови – международном нормализованном отношении (при правильном подборе дозы он должен колебаться в диапазоне 2–3). Однако следует иметь в виду, что применение варфарина у онкологических пациентов может сопровождаться некротическими изменениями кожных покровов [25], кровотечением и/или образованием гематомы, например, в экстрадуральном пространстве спинного мозга [26]. Следует также помнить: на фоне химиотерапии у онкологических пациентов возможно увеличение риска развития ТЭЛА при проведении ее профилактики варфарином [27]. Для профилактики ТЭЛА у онкологических пациентов ингибиторы факторов II и Ха практически не используются. Одна из причин – их взаимодействие с химиотерапевтическими и/или гормональными препаратами (дексаметазон), что вызывает рост частоты побочных эффектов, прежде всего кровотечения [28].

Профилактика антикоагулянтами приводит к снижению смертности от ТЭЛА у онкологических пациентов с 44 до 25% [29].

Профилактика ТЭЛА у онкологических пациентов при помощи кава-фильтра возможна, но только при наличии противопоказаний к применению низкомолекулярного гепарина. При использовании кава-фильтра фиксируется высокий риск возникновения таких осложнений, как пневмоторакс, присоединение внутрибольничной инфекции, кровотечение и повреждение фильтра [30].

Лечение ТЭЛА у онкологических пациентов

Применение антикоагулянтов считается ведущим методом лечения в случае возникновения ТЭЛА у онкологического пациента. Абсолютным противопоказанием для антикоагулянтной терапии является кровотечение, обусловленное либо самой опухолью, либо ее метастазами в головной мозг. Наиболее часто, в 14% случаев, причиной внутричерепного кровотечения становятся метастазы в головной мозг рака щитовидной железы, меланомы и рака почки. Но при возникновении метастазов рака легкого и молочной железы в головной мозг наблюдается низкий риск (1–5%) внутричерепного кровотечения. У пациентов с глиомой головного мозга риск внутричерепного кровотечения незначительный и наблюдается всего в 0,8% случаев [31]. Последние данные свидетельствуют о том, что у ряда онкологических пациентов с метастазами в головной мозг в случае возникновения ТЭЛА возможно применение низкомолекулярного гепарина, при этом следует уменьшить дозировку вводимого препарата [31, 32].

У онкологических пациентов с массивной ТЭЛА в качестве основного метода лечения также

рекомендуется использование низкомолекулярного гепарина. Применение системного тромболитика по поводу массивной ТЭЛА у этой группы пациентов не оправдано, так как не приводит к снижению смертности от ТЭЛА и не уменьшает риска ее рецидива. Применение варфарина не рекомендуют, поскольку этот препарат способен повысить риск кровотечения в 2–5 раз за счет усиления антикоагулянтного эффекта другими медикаментами (например, тамоксифеном), химиотерапией или противовоспалительными нестероидными препаратами [31, 33]. Кроме того, после 6-месячного лечения далтепарином (низкомолекулярный гепарин) в дозе 150–200 ЕД/кг риск развития рецидива тромбоэмболии оказался вдвое ниже, чем после сравнимого по продолжительности применения варфарина (8 и 16% соответственно). В этой связи заметим, что риск кровотечения при применении низкомолекулярного гепарина и варфарина одинаков и наблюдается в 14–19% случаев [34, 35]. Получены данные о возможном прямом противоопухолевом влиянии низкомолекулярного гепарина при его использовании у онкологических пациентов [11].

В случае возникновения рецидива ТЭЛА стратегия лечения заключается в эскалации дозы низкомолекулярного гепарина или назначении антикоагулянта из другой лекарственной группы [35].

У онкологических пациентов с почечной недостаточностью риск возникновения ТЭЛА, в том числе со смертельным исходом, крайне высок (в 6,6 раза выше, чем у больных с неопухоловой патологией). У таких пациентов рекомендовано использовать низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах или гепарин с высоким молекулярным весом. Следует также помнить, что при лечении ТЭЛА антикоагулянтами у таких пациентов в 6 раз возрастает риск фатального кровотечения. Причиной увеличения частоты кровотечения служит замедление выведения препарата [34].

В случае развития ТЭЛА у онкологических пациентов с тромбоцитопенией рекомендуют следующий алгоритм действий: если уровень тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, следует использовать кава-фильтр; если количество тромбоцитов определяется на уровне $20\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$, то сначала назначают инфузию тромбоцитарной массы, а применение низкомолекулярного гепарина в терапевтической дозе осуществляют только после того, как уровень тромбоцитов превысит $50 \times 10^9/\text{л}$. Если гемотрансфузия невозможна, используют уменьшенную на 50% дозу низкомолекулярного гепарина. Считается, что риск кровотечения минимален при содержании тромбоцитов крови на



уровне $50 \times 10^9/\text{л}$ и более – в такой ситуации лечение ТЭЛА сразу начинают с низкомолекулярного гепарина [34].

Частота случайного выявления бессимптомной ТЭЛА (эмболия субсегментарных легочных артерий) у онкологических пациентов составляет 2,6%. Отказ от применения антикоагулянтов у таких больных не приводит к росту смертности, увеличению риска рецидива ТЭЛА или кровотечения, что послужило основанием для назначения в таких случаях активного контроля за состоянием пациента [36].

Использование ингибиторов тромбина и фактора Ха для лечения ТЭЛА у онкологических пациентов не рекомендовано. Причин тому несколько: во-первых, эффективность этих препаратов ниже, чем низкомолекулярного гепарина; во-вторых, применение таблетированных антикоагулянтов у онкологических пациентов с высоким риском дисфункции желудочно-кишечного тракта менее оправдано по сравнению с применением парентеральных антикоагулянтов [28].

Кава-фильтр для лечения ТЭЛА у онкологических пациентов применяется только в случае наличия противопоказаний для применения антикоагулянтов или при рецидиве ТЭЛА несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию [37].

Длительность проведения антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов с ТЭЛА окончательно не определена. Обычно в случае выявления ТЭЛА антикоагулянты назначают в течение 3–6 месяцев. Существует также мнение, что введение антикоагулянтов должно продолжаться до достижения ремиссии в лечении самой опухоли [31].

В заключение напомним: возникновение ТЭЛА у онкологических пациентов сопровождается высоким риском гибели, не дает возможности проведения полноценной противоопухолевой терапии, что и предопределяет неудовлетворительные показатели выживаемости. Все это диктует необходимость разработки новых методик диагностики, профилактики и лечения ТЭЛА у онкологических больных. ©

Литература / References

- Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, Corsini E, Frigerio S, Pogliani S, Parati E, Croci D, Boiardi A, Salmaggi A. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(4):1312–7.
- Vlenterie M, Desar IM, van Herpen CM, Tol J. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice. *Neth J Med*. 2014;72(1):28–31.
- Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:129–37. doi: 10.4137/CMO.S18991.
- Mansour A, Ismael Y, Abunasser M, Hammode E, Turfa R, Abdel-Razeq H. The application of clinical variables and models to predict pulmonary embolism in cancer patients: a comprehensive single cancer center experience. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1111–6. doi: 10.2147/PPA.S46372.
- Chaichana KL, Pendleton C, Jackson C, Martinez-Gutierrez JC, Diaz-Stransky A, Aguayo J, Olivi A, Weingart J, Gallia G, Lim M, Brem H, Quinones-Hinojosa A. Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neurol Res*. 2013;35(2):206–11. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000126.
- Peeters M, Strickland AH, Lichinitser M, Suresh AV, Manikhas G, Shapiro J, Rogowski W, Huang X, Wu B, Warner D, Jain R, Tebbutt NC. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(3):503–11. doi: 10.1038/bjc.2012.594.
- Canivet JL, Damas P, Desai C, Lamy M. Operative mortality following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1989;76(7):745–7.
- Khanna A, Reece-Smith AM, Cunnell M, Madhusudan S, Thomas A, Bowrey DJ, Parsons SL. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer. *Dis Esophagus*. 2014;27(3):242–7. doi: 10.1111/dote.12084.
- Saka M, Morita S, Fukagawa T, Nijjar R, Katai H. Incidence of pulmonary thromboembolism in gastric cancer surgery using routine thromboprophylaxis. *Gastric Cancer*. 2010;13(2):117–22. doi: 10.1007/s10120-010-0551-6.
- Seol SH, Park BM, Jin HY, Kim DI. Fatal acute right heart failure in gastric cancer patients. *Heart Views*. 2013;14(4):179–81. doi: 10.4103/1995-705X.126883.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):117–21.
- Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(5):362–7.
- Van Hemelrijck M, Adolffsson J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, Lambe M, Stattin P, Holmberg L. Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):450–8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70038–3.
- Coskun U, Sinan UY, Calpar I, Yildizeli B, Yanartas M, Filinte D, Kucukoglu MS. Pulmonary artery sarcoma masquerading as chronic pulmonary thromboembolism. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(5):518–22. doi: 10.14503/THIJ-13-3598.
- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *Duration of Anticoagulation Trial*. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1953–8.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1301–36.
- Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013;122(12):2011–8. doi: 10.1182/blood-2013-04-460147.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPEP II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317–27.
- Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC, Campbell JA, Hoff JT. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. *Surg Neurol*. 1989;32(4):285–8.



20. Boström S, Holmgren E, Jonsson O, Lindberg S, Lindström B, Winsö I, Zachrisson B. Post-operative thromboembolism in neurosurgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to low-dose heparin. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;80(3–4):83–9.
21. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*. 1989;149(3):679–81.
22. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490–505.
23. Knovich MA, Lesser GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5(6):511–7.
24. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2327–32.
25. Abdel-Wahab OI, Rosovsky RP, Warth JA. Warfarin-induced skin necrosis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia: two diseases or one? *Acta Haematol*. 2008;120(2):117–22. doi: 10.1159/000174756.
26. Kobayashi Y, Nakada J, Kuroda H, Sakakura N, Usami N, Sakao Y. Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy for pulmonary embolism: postoperative complications in a patient with lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20 Suppl:493–6. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00177.
27. Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, Saeki H, Tanaka H, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Probable interaction between warfarin and antitumor agents used in R-ESHAP chemotherapy. *Clin Ther*. 2008;30(6):1155–9. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.06.008.
28. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;19(1):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
29. Fagnani D, Franchi R, Porta C, Pugliese P, Borronovo K, Bertolini A, Duro M, Ardizzoia A, Filipazzi V, Isa L, Vergani C, Milani M, Cimminello C; POLONORD Group. Thrombosis-related complications and mortality in cancer patients with central venous devices: an observational study on the effect of antithrombotic prophylaxis. *Ann Oncol*. 2007;18(3):551–5.
30. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993;43(6):1111–4.
31. Piatek C, O'Connell CL, Liebman HA. Treating venous thromboembolism in patients with cancer. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(2):201–9. doi: 10.1586/ehm.11.86.
32. Vitale FV, Rotondo S, Sessa E, Parisi A, Gaiamo V, D'Angelo A, Antonelli G, Romeo P, Ferrà F. Low molecular weight heparin administration in cancer patients with hypercoagulability-related complications and carrying brain metastases: a case series study. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):10–6. doi: 10.1177/1078155210390254.
33. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol*. 2005;16(5):696–701.
34. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CM, Czaykowski PM, Kassis J, Kuehl B, Lim HJ, MacNeil M, Martinusen D, McFarlane PA, Meek E, Moodley O, Shivakumar S, Tagalakis V, Welch S, Kavan P. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol*. 2015;22(2):144–55. doi: 10.3747/co.22.2587.
35. Goodin S. Selecting an anticoagulant for recurrent venous thromboembolism in cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(22 Suppl 5):S10–3.
36. Carrier M, Kimpton M, LE Gal G, Kahn SR, Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Rodger MA. The management of a sub-segmental pulmonary embolism: a cross-sectional survey of Canadian thrombosis physicians. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1412–5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04306.x.
37. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729–35.

Pulmonary embolism: some issues of epidemiology and treatment in cancer patients

Rozanov I.D. • Semashkova A.E. • Balkanov A.S. • Terpigorev S.A. • Stepanova E.A.

The risk of pulmonary embolism (PE) in cancer patients is 4–7-fold, compared to other patient categories. PE is the second most frequent cause of death in the first year after cancer diagnosis. PE is diagnosed in 7.5% of patients with malignant brain tumors, in 1 to 25% of those with gastrointestinal tumors, in 4.5 to 17.5% of those with breast cancer and in 4 to 10% of lung cancer patients. The risk of PE is higher with surgical interventions and chemotherapy, as well as in metastatic tumors. In 13% of cases, PE may be the first symptom of cancer manifestation. For prevention and treatment of PE low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin are

used. The risk of recurrent PE is 2-fold lower with LMWH. The frequency of bleeding with LMWH and warfarin treatment is from 14 to 19%. Placement of a cava filter is indicated only if anticoagulation is inefficient. New oral anticoagulants, which act as selective thrombin or Factor Xa inhibitors, are not used in cancer patients. Thus, diagnostics and treatment of PE is a very urgent problem in oncology that requires new approaches to be looked for.

Key words: pulmonary embolism, cancer patient, low molecular weight heparin, warfarin.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102

Rozanov Ivan Dmitrievich – Doctor, Department of Radiology¹

Semashkova Anna Evgen'evna – Junior Research Fellow, Internal Disease Department No. 1¹

Balkanov Andrey Sergeevich – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07. E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Terpigorev Stanislav Anatol'evich – MD, PhD, Head of Department of Occupational Diseases and Medical and Labour Expertise¹

Stepanova Elena Aleksandrovna – PhD, Roentgenologist, Department of X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging; Assistant Lecturer, Chair of Diagnostic Radiology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Метастазы солидных опухолей в орбиту. Трудности диагностики (разбор клинических случаев)

Гришина Е.Е.

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. офтальмологического отделения¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (905) 703 18 63.
 E-mail: eyelena@mail.ru

Актуальность. Орбитальные метастазы составляют около 15% от всех злокачественных опухолей орбиты. При появлении у больных злокачественными опухолями образования в полости орбиты возникает подозрение на орбитальный метастаз. Тем не менее у онкологических больных возможно развитие неопухолевого процесса в орбите либо появление второй злокачественной опухоли по типу первично-множественного поражения.

Цель – выявить отличительные признаки метастатической опухоли орбиты для проведения дифференциального диагноза с другими опухолевыми и неопухолевыми процессами в орбите и определить алгоритм действий для установления правильного диагноза и своевременного адекватного лечения заболевания орбиты.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 81 пациента со злокачественными опухолями различных органов и патологическим процессом в орбите. Из них с метастазами в орбиту было 74 больных (64 женщины и 10 мужчин в возрасте 18–87 лет, медиана 45 лет); вторая злокачественная опухоль орбиты была представлена неходжкинской лимфомой у 5 пациентов (4 женщины и 1 мужчина 55–78 лет, медиана 61 год). У двоих мужчин 64 и 66 лет развился воспалительный

процесс в орбите, который имитировал метастатическую опухоль. Всем больным кроме офтальмологического обследования, компьютерной томографии орбит было проведено обследование по органам для исключения рецидива первичной опухоли и метастатического поражения других органов.

Результаты. Среди метастатического поражения орбиты наиболее часто встречалась очаговая форма роста одиночной опухоли с пристеночной локализацией преимущественно под верхней стенкой орбиты, с постепенным развитием безболезненного экзофтальма и нарушением подвижности глаза. Такая же клиническая картина была характерна и для неходжкинской лимфомы орбиты. Острое воспаление тканей орбиты у онкологических больных имело стертую клиническую картину и симулировало орбитальный метастаз.

Заключение. Для своевременной диагностики орбитальных метастазов необходим комплексный анализ данных анамнеза, особенностей клинической картины и результатов морфологического анализа биоптата.

Ключевые слова: орбитальные метастазы, неходжкинские лимфомы орбиты, воспаление орбиты, дифференциальный диагноз.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Орбитальные метастазы составляют около 15% от всех злокачественных опухолей орбиты. Любая злокачественная опухоль может давать метастазы в орбиту. Однако, по нашим данным, наиболее часто в орбиту метастазируют рак молочной железы, рак легкого, кожная меланома [1].

При появлении у больных злокачественными опухолями образования в полости орбиты возникает подозрение на орбитальный метастаз. Тем не менее у онкологических больных возможно развитие неопухолевого процесса в орбите либо появление второй злокачественной опухоли по типу первично-множественного поражения.



Рис. 1. Больной А., 76 лет. Метастаз рака легкого в правую орбиту. Птоз верхнего века

Цель работы – выявить отличительные признаки метастатической опухоли орбиты для проведения дифференциального диагноза с другими опухолевыми и неопухолевыми процессами в орбите и определить алгоритм действий для установления правильного диагноза и своевременного адекватного лечения заболевания орбиты.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 81 пациента со злокачественными опухолями разных органов и патологическим процессом в орбите. Из них метастазы солидных опухолей в орбиту имели 74 пациента (64 женщины и 10 мужчин в возрасте 18–87 лет, медиана 45 лет). Среди первичных опухолей доминировал рак молочной железы, который был выявлен у 60 пациенток. Метастазы в орбиту рака легкого диагностированы у 5 больных. Метастазы других опухолей встречались еще реже: рака яичника – у 2, рака почки – у 2, кожной меланомы – у 2, рака щитовидной железы – у 1, рака предстательной железы – у 1 и рака прямой кишки – у 1 больного. Вторая злокачественная опухоль орбиты по типу первично-множественных злокачественных опухолей была представлена неходжкинской лимфомой у 5 пациентов (4 женщины и 1 мужчина 55–78 лет, медиана 61 год). У двоих мужчин 64 и 66 лет развился воспалительный процесс в орбите, который имитировал метастатическую опухоль.

Всем больным кроме офтальмологического обследования, компьютерной томографии орбит было проведено обследование по органам для исключения рецидива первичной опухоли и/или метастатического поражения других органов.

Результаты

Метастатическое поражение орбиты развивалось в различные сроки – от 1 года до 13 лет – с момента диагностики первичной опухоли (медиана 3 года). Необходимо иметь в виду возможность появления метастазов рака молочной железы через значительные промежутки времени с момента диагностики первичной опухоли. У 3 пациенток орбитальная опухоль, напротив, была диагностирована одновременно с первичной опухолью молочной железы.

У большинства больных (59 из 74) к моменту диагностики орбитальной опухоли уже имелось метастатическое поражение других органов. Тем не менее у 8 (10,8%) метастаз в орбиту был первой манифестацией рака молочной железы, а у 7 – первым проявлением диссеминации первичной опухоли.

Клиническая картина метастатической опухоли орбиты отличалась большим полиморфизмом. Особенности клинических проявлений орбитальных метастазов были определены характером первичной опухоли и локализацией метастатической опухоли в полости орбиты. У подавляющего большинства (в 97,5% случаев) процесс был односторонним. Доступная для пальпации опухоль чаще располагалась под верхней стенкой (у 52 больных – 70,2%) или под наружной стенкой орбиты (у 7 больных – 9,5%) и была плотно спаяна с подлежащими тканями. Только у 7 (9,5%) пациентов метастаз развился в области мышечной воронки. Инфильтративное поражение всей орбиты выявлено в 8 (10,8%) наблюдениях.

У больных с метастазами солидных опухолей наблюдались различные симптомы поражения орбиты: птоз верхнего века (рис. 1), отек век, отек конъюнктивы глаза – хемоз, который нередко сочетался с инъекцией сосудов глаза – красный хемоз (рис. 2). Но наиболее частыми симптомами были офтальмоплегия (у 72 больных – 97,5%) и экзофтальм (у 46 больных – 62,2%). Интересно, что у 8 (10,8%) больных раком молочной железы развился энофтальм различной степени от 2 до 5 мм. Изменение положения глаза сочеталось с резким ограничением его подвижности и отсутствием репозиции. Глаз казался как бы «вколоченным и замураванным» в орбите (рис. 3). Развитие метастаза в тканях орбиты редко сопровождалось болевым синдромом. На боль и чувство распирания в орбите жаловались только 7 (9,5%) из 74 больных. Болевой синдром развился у больных вторичной глаукомой и язвой роговицы.

По данным компьютерной томографии, обладали одиночные очаговые формы роста



Рис. 2. Больной С., 47 лет. Метастаз рака почки в левую орбиту. Отек конъюнктивы левого глаза с инъекцией эписклеральных сосудов – красный хемоз



Рис. 3. Больная М., 49 лет. Метастаз рака молочной железы в левую орбиту. Энофтальм слева, ограничение подвижности и отсутствие репозиции левого глаза

метастатической опухоли (63 больных – 85,1% случаев). Несколько опухолевых образований выявлено лишь у 3 (4,1%). Диффузный рост метастатической опухоли мы наблюдали у 8 (10,8%) пациентов.

Таким образом, среди метастатического поражения орбиты наиболее часто встречалась очаговая форма роста одиночной опухоли с пристеночной локализацией преимущественно под верхней стенкой в переднем или среднем отделе орбиты с постепенным развитием, как правило, безболезненного экзофтальма и нарушением подвижности глаза.

Наличие в анамнезе у пациента онкологического заболевания и признаков злокачественной опухоли орбиты еще не означает ее метастатическое поражение. Мы наблюдали 5 больных, у которых в сроки от 2 до 16 лет после выявления солидной опухоли развилась неходжкинская лимфома с поражением тканей орбиты. Первичные солидные опухоли были представлены раком яичника,

раком молочной железы, раком предстательной железы, раком шейки матки и раком тела матки. Как видно из данных таблицы, клиническая картина неходжкинской лимфомы орбиты не отличалась от клинического проявления метастаза в орбиту солидной опухоли. У всех больных наблюдалось одностороннее поражение орбиты одиночной опухолью. Постепенное развитие безболезненного экзофтальма сопровождалось ограничением подвижности глаза.

Особого внимания заслуживает развитие у онкологических больных воспалительного процесса в тканях орбиты.

Клиническое наблюдение 1

Больной К. 66 лет обратился с жалобами на чувство распирания и боли в левой орбите, левосторонний экзофтальм, покраснение левого глаза и снижение остроты зрения левого глаза. Экзофтальм появился 2 недели назад, быстро нарастал, возникли боли в орбите и диплопия. Из анамнеза известно, что 30 лет назад в РОНЦ

Неходжкинская лимфома орбиты при первично-множественных злокачественных опухолях

Характеристика пациента	Злокачественная солидная опухоль	Неходжкинская лимфома	Орбитальные симптомы
Женщина, 61 год	Рак яичника	Через 3 года диффузная В-крупноклеточная лимфома правой орбиты и периферических лимфоузлов	Экзофтальм в 3 мм, частичный птоз, ограничение подвижности глаза кверху и кнаружи
Женщина, 78 лет	Рак тела матки	Через 2 года MALT-лимфома правой орбиты, признаков поражения других органов нет	Экзофтальм в 4 мм, ограничение подвижности книзу, глаз смещен кверху и кнаружи на 10°
Женщина, 58 лет	Рак шейки матки	Через 16 лет фолликулярная лимфома правой орбиты и периферических лимфоузлов	Экзофтальм в 2 мм, легкое ограничение подвижности кверху и кнаружи, глаз смещен книзу на 5°
Женщина, 55 лет	Рак молочной железы	Через 4 года MALT-лимфома слезной и слюнной желез слева	Экзофтальм в 3 мм, легкое ограничение подвижности кверху и кнаружи
Мужчина, 78 лет	Рак предстательной железы	Через 3 года MALT-лимфома левой орбиты, признаков поражения других органов нет	Экзофтальм в 3 мм, частичный птоз, ограничение подвижности во всех направлениях



Рис. 4. Больной К., 66 лет. Меланома кожи левой голени и диффузная В-крупноклеточная лимфома периферических и забрюшинных лимфоузлов в стадии ремиссии. Острое воспаление тканей левой орбиты: **А** – внешний вид; **Б** – ультразвуковая томограмма левой орбиты, стрелками указана «плюс-ткань», видна деформация левого глаза; **В** – компьютерная томограмма орбит, стрелками указана «плюс-ткань»

им. Н.Н. Блохина у больного удалена кожная меланома правой голени. К моменту развития орбитальной патологии рецидива меланомы в рубце не было, признаков метастазирования не выявлено. Три года назад (через 27 лет после успешного лечения меланомы) в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» у больного была выявлена диффузная В-крупноклеточная лимфома IV стадии с поражением периферических и забрюшинных лимфоузлов и костного мозга. Пациент получил 6 курсов химиотерапии. Месяц назад появилась макрогематурия. Пациент был обследован в урологической клинике, где установлен диагноз кисты правой почки, хронического пиелонефрита. При поступлении отмечался подъем температуры тела до субфебрильных значений. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз до $11,8 \times 10^9/\text{л}$ без изменения лейкоцитарной формулы. В анализе мочи белок 0,6 г%, реакция на кровь ++++. Острота зрения левого глаза снижена до 0,7. Определялся левосторонний экзофтальм в 6 мм со смещением глаза вверх, резко

затруднена репозиция и ограничена подвижность глаза во всех направлениях. Выраженный отек конъюнктивы сочетался со смешанной инъекцией (рис. 4А). В нижне-внутреннем отделе глазного дна были видны косо идущие складки хориоидеи за счет деформации глаза. При ультразвуковом исследовании в нижне-внутреннем отделе орбиты выявлялась «плюс-ткань», сдавливающая глаз (рис. 4Б). На компьютерных томограммах в ретро-бульбарном пространстве определялось негомогенное образование, выходящее в нижних отделах за пределы мышечной воронки (рис. 4В). Мы высказали предположение о рецидиве диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением тканей орбиты. Во время диагностической орбитотомии был удален кусочек сероватой ткани с наличием сосудов. При морфологическом исследовании удаленного материала вместо лимфомы была определена измененная долька жировой клетчатки орбиты с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Иммуногистохимическое исследование биоптата также



Рис. 5. Внешний вид пациента после курса противовоспалительной терапии



Рис. 6. Больной К., 64 года. Образование под верхней стенкой правой орбиты



не выявило изменений, характерных для опухоли лимфоидной ткани. В послеоперационном периоде в связи с обострением пиелонефрита больной получил массивный курс антибиотикотерапии. На фоне противовоспалительной терапии процесс в левой орбите купирован (рис. 5). Таким образом, развитие острого воспаления тканей орбиты у больного первично-множественными злокачественными опухолями имело стертую картину и симулировало метастаз.

Клиническое наблюдение 2

Больной К. 64 лет обратился с жалобами на ремитирующий отек век правого глаза. Периодически отек усиливался до такой степени, что больной не мог открыть глаз. Отек век сопровождался покраснением кожи век и зудом. Указанные симптомы беспокоили пациента около месяца. Из анамнеза известно, что 3 года назад в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» выполнена ларингоэктомия по поводу плоскоклеточного рака гортани. Постоянно наблюдался у онколога. Рецидива опухоли гортани или метастазов не обнаружено. При осмотре выявлен небольшой отек верхнего века правого глаза. Под верхней стенкой орбиты пальпировалось плотное образование, не смещаемое, уходящее вглубь орбиты (рис. 6). Правосторонний экзофтальм в 3 мм сопровождался легким смещением глаза книзу. Имелось небольшое ограничение подвижности правого глаза вверх. Во время транскутанной орбитотомии удалены живой гельминт-дирофилярий и его гранулема (рис. 7).

Следующий случай служит примером недооценки признаков метастатического поражения орбиты.

Клиническое наблюдение 3

Больная В. 61 года обратилась с симптомами продолженного роста опухоли правой орбиты. Больная предъявляла жалобы на слепоту правого глаза, сильные боли в правой половине головы. Из анамнеза известно, что 2 года назад она была прооперирована по поводу образования правой слезной железы. Морфологическое исследование удаленного материала выявило саркоидоз. При общем обследовании был обнаружен очаг в правом легком. Больная получила курс лечения глюкокортикостероидами. Через год в связи с отрицательной динамикой, выразившейся в увеличении очага в правом легком и росте опухоли правой орбиты, пациентка была направлена в онкологический диспансер Московской области, где была произведена бронхоскопия с биопсией образования легкого. При морфологическом исследовании биоптата выявлен аденокистозный рак. Пациентка получила 6 курсов химиотерапии. К моменту окончания лечения наблюдалась частичная ремиссия. При обращении в наш институт диагностирован послеоперационный рубец кожи в области правой брови. Периорбитальные ткани были инфильтрированы плотной бугристой тканью.

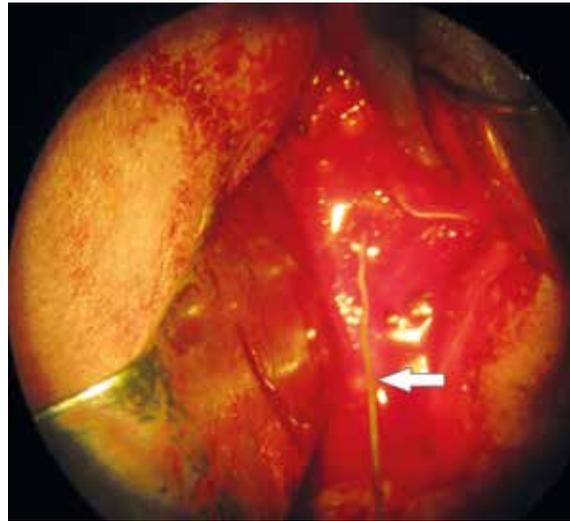


Рис. 7. Удаление гельминта (указан стрелкой) из операционной раны



Рис. 8. Больная В., 61 год. Метастаз рака легкого в правую орбиту. Правый глаз экзофтальмирован, смещен книзу. Смешанная инъекция глаза. Гнойная язва роговицы

Правый глаз резко экзофтальмирован, смещен книзу. Отсутствовали репозиция и подвижность глаза. Острота зрения правого глаза – светоощущение с неправильной светопроекцией. Внутриглазное давление резко повышено: +++ . Смешанная инъекция правого глаза. Развилась гнойная язва роговицы (рис. 8).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило множественные метастазы в печени.

При пересмотре результатов морфологического исследования биоптата опухоли орбиты установлен диагноз аденокистозного рака с саркоидной реакцией. Иммуногистохимическое исследование, выполненное на парафиновых блоках, определило органную принадлежность опухоли как метастаз в орбиту аденокистозного рака легкого.

Интересно, что на компьютерных томограммах, выполненных 2 года назад, уже были заметны деструктивные изменения в латеральной стенке правой орбиты, нехарактерные для саркоидоза. Недооценка офтальмологом рентгенологических данных привела к ошибке морфолога.

Учитывая выраженный болевой синдром, с паллиативной целью была выполнена эвисцерация пораженного глаза.



Обсуждение

Метастатическое поражение орбиты встречается редко и развивается у 2–3% онкологических больных [2]. Тем не менее в практике офтальмолога метастазы солидных опухолей в орбиту не являются редкостью, так как составляют более 15% от всех злокачественных опухолей орбиты. По данным литературы, в 10–15% случаев орбитальный метастаз выступает первой манифестацией генерализованного онкологического заболевания [1, 3, 4]. Это наиболее сложные для диагностики случаи. На офтальмологе лежит большая ответственность за установление правильного диагноза.

Большое значение имеет сбор анамнеза: информации о первичной опухоли, методах ее лечения, о метастатическом поражении других органов, сроках появления орбитальной опухоли, темпах развития орбитальных симптомов. Как правило, метастаз в орбите развивается через 2–3 года с момента окончания лечения первичной опухоли. Однако в литературе описаны случаи и более раннего метастазирования [5].

Таким образом, ориентироваться только на данные анамнеза нельзя. У онкологического больного возможно развитие в орбите другой злокачественной опухоли по типу первично-множественных злокачественных опухолей. Под первично-множественными злокачественными опухолями понимают независимое развитие в одном организме нескольких злокачественных опухолей различного гистогенеза, то есть одна опухоль не является метастазом другой опухоли, а возникает самостоятельно. Наконец, у онкологического больного может развиться неопухольевый, например, воспалительный процесс в орбите. Учитывая вышесказанное, важно сопоставлять данные анамнеза с клинической картиной. Патогномонично для метастаза некоторых видов рака молочной

железы развитие энтофтальма в сочетании с офтальмоплегией и отсутствием репозиции глаза [1, 3, 6]. Но чаще метастатическая опухоль орбиты проявляется постепенно развивающимся безболезненным экзофтальмом с нарушением подвижности глаза. Такая клиническая картина наблюдается и при неходжкинских лимфомах орбиты [7, 8, 9].

С одной стороны, для некоторых злокачественных опухолей, таких как гепатоцеллюлярный рак, характерны метастазы с быстрым нарастанием симптомов [10]. Такая опухоль симулирует острое воспаление орбиты. С другой стороны, острое воспаление тканей орбиты у онкологических больных часто имеет стертую клиническую картину и симулирует орбитальный метастаз.

Окончательный диагноз может быть установлен на основании морфологического исследования биоптата. Но, как было показано выше, избежать ошибочных морфологических заключений можно только при сопоставлении гистологической картины и данных клинического обследования.

Заключение

Для своевременной диагностики орбитальных метастазов необходим комплексный анализ данных анамнеза, особенностей клинической картины и результатов морфологического анализа биоптата. Метастатическое поражение орбиты ассоциируется с плохим жизненным прогнозом. Продолжительность жизни с момента выявления орбитального метастаза составляет 1,5–2 года. Тем не менее своевременное выявление метастазов в орбиту и их паллиативное лечение позволяют избежать слепоты и болевого синдрома, обусловленного вторичной глаукомой, улучшить качество жизни наиболее тяжелой категории онкологических больных. ©

Литература

1. Гришина ЕЕ. Метастатическое поражение органа зрения. Клиническая офтальмология. 2001;2(1):15–7.
2. Cherif E, Ben Hassine L, Azzabi S, Khalfallah N. Orbital metastasis as the inaugural presentation of occult rectal cancer. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. pii: bcr2013201428. doi: 10.1136/bcr-2013-201428.
3. Valenzuela AA, Archibald CW, Fleming B, Ong L, O'Donnell B, Crompton JJ, Selva D, McNab AA, Sullivan TJ. Orbital metastasis: clinical features, management and outcome. *Orbit.* 2009;28(2–3):153–9.
4. Pagsisihan DA, Aguilar AH, Maningat MP. Orbital metastasis as initial manifestation of a wide-spread papillary thyroid microcarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. pii: bcr2014208870. doi: 10.1136/bcr-2014-208870.
5. Rajabi MT, Jafari H, Hosseini SS, Tabatabaie SZ, Rajabi MB, Amoli FA. Orbital metastasis: a rare manifestation of scapular bone osteosarcoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(4):517–9. doi: 10.4103/2008-322X.150834.
6. Mourits MP, Saeed P, Kloos RJ. Enophthalmos as a first sign of breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159(0):A9114.
7. Бровкина АФ, Гришина ЕЕ. Особенности клинической картины лимфосаркомы и метастатической опухоли орбиты другого генеза. *Вестник офтальмологии.* 1999;(5):22–3.
8. Бровкина АФ, Гришина ЕЕ. Злокачественная (неходжкинская) лимфома органа зрения. *Вестник офтальмологии.* 2009;(1):58–61.
9. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, Harris NL. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):170–84.
10. Téllez-Villajos L, Maroto-Castellanos M, Lledó-Navarro JL, López-Durán S, Moreira-Vicente V, Albillos-Martínez A. Orbital metastasis from hepatocellular carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(4):231.



References

1. Grishina EE. Metastaticheskoe porazhenie organa zreniya [Metastatic lesion of the eye]. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2001;2(1):15–7 (in Russian).
2. Cherif E, Ben Hassine L, Azzabi S, Khalfallah N. Orbital metastasis as the inaugural presentation of occult rectal cancer. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. pii: bcr2013201428. doi: 10.1136/bcr-2013-201428.
3. Valenzuela AA, Archibald CW, Fleming B, Ong L, O'Donnell B, Crompton JJ, Selva D, McNab AA, Sullivan TJ. Orbital metastasis: clinical features, management and outcome. *Orbit*. 2009;28(2–3):153–9.
4. Pagsisihan DA, Aguilar AH, Maningat MP. Orbital metastasis as initial manifestation of a wide-spread papillary thyroid microcarcinoma. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2014208870. doi: 10.1136/bcr-2014-208870.
5. Rajabi MT, Jafari H, Hosseini SS, Tabatabaie SZ, Rajabi MB, Amoli FA. Orbital metastasis: a rare manifestation of scapular bone osteosarcoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(4):517–9. doi: 10.4103/2008-322X.150834.
6. Mourits MP, Saeed P, Kloos RJ. Enophthalmos as a first sign of breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015;159(0):A9114.
7. Brovkina AF, Grishina EE. Osobennosti klinicheskoy kartiny limfosarkomy i metastaticheskoy opukholi orbity drugogo geneza [Clinical characteristics of lymphosarcoma and metastatic orbital tumors of other origin]. *Vestnik oftal'mologii*. 1999;5(5):22–3 (in Russian).
8. Brovkina AF, Grishina EE. Zlokachestvennaya (nekhodzhkinskaya) limfoma organa zreniya [Malignant (non-Hodgkin's) lymphoma of the eye]. *Vestnik oftal'mologii*. 2009;1(1):58–61 (in Russian).
9. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, Harris NL. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):170–84.
10. Téllez-Villajos L, Maroto-Castellanos M, Lledó-Navarro JL, López-Durán S, Moreira-Vicente V, Albillos-Martínez A. Orbital metastasis from hepatocellular carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(4):231.

Orbital metastases of solid tumors. Diagnostic problems

Grishina E.E.

Rationale: Orbital metastases comprise about 15% of all orbital malignancies. An orbital metastasis is to be suspected if there is a mass in the orbit of a cancer patient. Nevertheless, a non-tumor process in the orbit of cancer patients is also possible, as well as occurrence of a second cancer of the primarily multiple tumor type.

Aim: To identify characteristic signs of a metastatic tumor of the orbit to perform differential diagnosis with other tumor and non-tumor orbital disorders and to establish an algorithm for a correct diagnosis and perform an adequate treatment of an orbital disease.

Materials and methods: We retrospectively analyzed case histories of 81 patients with malignant tumors of various organs and an orbit abnormality. Seventy four (74) of them had orbital metastases (64 women and 10 men aged from 18 to 87 years; median age, 45 years); the second malignant orbital tumor was represented by a non-Hodgkin's lymphoma in 5 patients (4 women and 1 men aged from 55 to 78 years, median age 61 year). Two men of 64 and 66 years had orbital inflammation imitating a metastatic tumor. In addition

to ophthalmological assessment and orbital CT, assessment of visceral organs and systems was performed in all patients to exclude any relapse of primary tumors and metastases in other organs.

Results: The most prevalent among orbital metastases was a focal form of the tumor growth adjacent to the orbital wall (mainly, the upper one), with gradual development of a non-painful exophthalmos and abnormalities of eye movements. The same clinical manifestation was typical also for a non-Hodgkin's lymphoma of the orbit. An acute inflammation of orbital tissues in cancer patients did not have a clear clinical manifestation and simulated an orbital metastasis.

Conclusion: For a nearly diagnosis of orbital metastasis it is necessary to perform a combined analysis of past history, clinical manifestation and results of morphological assessment of a tumor biopsy sample.

Key words: orbital metastases, orbital non-Hodgkin's lymphomas, orbital inflammation, differential diagnosis.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109

Grishina Elena Evgen'evna – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Ophthalmology Department¹

✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63.

E-mail: eyelena@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Одонтогенная миксома верхней челюсти

Никитин А.А. • Ахтямов Д.В. • Сипкин А.М. • Ахтямова-Гивировская Н.Е. • Корсакова Н.А. • Лампер А.Г.

Никитин Александр Александрович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии¹

Ахтямов Дмитрий Вадимович – науч. сотр. отделения челюстно-лицевой хирургии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 50 08.
E-mail: dima_true@mail.ru

Сипкин Александр Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения челюстно-лицевой хирургии¹

Ахтямова-Гивировская Нина

Евгеньевна – канд. мед. наук, врач отделения челюстно-лицевой хирургии¹

Корсакова Нина Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. патологоанатомического отделения¹

Лампер Анастасия Гивьевна – мл. науч. сотр. отделения лучевой диагностики¹

Одонтогенная миксома – доброкачественная местно-распространенная неоплазия клеток верхней или нижней челюсти. Клиническая и рентгенологическая картина соответствует злокачественному течению заболевания, что затрудняет диагностику и приводит к блоковой резекции челюсти. Интраоперационная экспресс-биопсия с проведением срочного гистологического исследования позволяет избежать травматичного хирургического вмешательства и провести полноценную реабилитацию

пациента в послеоперационном периоде. Представлен редкий клинический случай опухоли верхней челюсти с распространением в полость носа, орбиту и разрушением альвеолярного отростка. Описана диагностика, составление плана, хирургическое лечение пациента с данным заболеванием.

Ключевые слова: одонтогенная миксома, челюсть, экспресс-биопсия.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-110-114

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Одонтогенные опухоли представляют собой группу новообразований, которые развиваются из мезенхимальных клеток-предшественников твердых тканей зубов и составляют около 4,3% от всех опухолей челюстно-лицевой области. Морфологически верифицируют как

доброкачественные, так и злокачественные одонтогенные опухоли. По частоте выявляемости доброкачественные одонтогенные опухоли, в число которых входят кератокисты (36,7%), амелобластомы (25%), одонтомы (14,9%), одонтогенные миксомы (6,4%), встречаются значительно чаще, чем злокачественные. Так, злокачественная



одонтогенная миксома диагностируется всего в 1,1% случаев [1, 2].

Одонтогенная миксома челюсти составляет от 3 до 13% случаев одонтогенных опухолей, встречается в возрасте от 1 до 73 лет, преимущественно – от 10 до 30 лет. По некоторым данным, этот вид миксомы чаще диагностируется у женщин [2, 3, 4], по другим – различий в распространенности заболевания между полами нет [5]. По вопросу о происхождении одонтогенной миксомы челюсти имеются различные мнения. Одни авторы полагают, что все миксомы костей возникают первоначально из хряща, и рассматривают миксому как атипичную фиброму или хондрому. Однако другие считают, что миксома может возникнуть из местных недифференцированных клеток мезенхимального происхождения. Морфологически одонтогенная миксома челюсти характеризуется как доброкачественная опухоль, состоящая из недифференцированных клеток звездчатой, веретеновидной и округлой формы с длинными анастомозирующими отростками, располагающимися в обильной миксоидной строме [1, 6, 7, 8]. При преобладании в строме коллагеновых волокон рекомендуется использовать термин «миксофиброма».

Быстрый рост опухоли, сопровождающийся разрушением костных структур лицевого скелета, и сложности в диагностике существенным образом усложняют технику хирургического вмешательства. Хирурги вынуждены осуществлять вмешательство в объеме резекции всей челюсти, что приводит к инвалидизации пациента. В связи с трудностями радикального хирургического удаления одонтогенной миксомы в 25% случаев наблюдается рецидив заболевания, чаще всего в течение 2 лет после оперативного лечения. Прогноз хирургического лечения одонтогенной миксомы челюсти обычно благоприятный. Тем не менее в литературе описаны единичные случаи летального исхода при прорастании опухоли в основание черепа. При злокачественной форме миксомы в послеоперационном периоде проводят лучевую терапию.

Что касается особенностей клинической картины, наиболее типичным расположением для одонтогенной миксомы челюсти является тело нижней челюсти. При поражении верхней челюсти типичными местами локализации опухоли становятся скуловая кость, альвеолярный отросток и часто верхнечелюстной синус [1, 6, 9]. Опухоль небольшого размера клинически протекает бессимптомно. Для нее

характерен безболезненный рост с костным вздутием и образованием кортикальных перфораций. Наблюдается также смещение зубов с развитием их подвижности и утратой. В случае поражения верхней челюсти наиболее ранним клиническим признаком является облитерация верхнечелюстных пазух. Односторонняя локализация может имитировать назальный полипоз [1, 2, 6, 7, 9, 10].

Рентгенологически определяется разрежение костной ткани в виде «мыльных пузырей» или «медовых сот» с размытыми или четкими границами. При больших размерах опухоли отмечается деструкция кортикальной пластинки кости, возможно развитие периостальной реакции. Иногда может наблюдаться многоузловой рост образования [1, 3, 11].

При макроскопическом исследовании одонтогенная миксома представляет собой узел желтовато-белого цвета без четких границ. Характерен инфильтрирующий рост в окружающую костную ткань. Опухоль ослизненная, местами слоистая на разрезе. В зависимости от количества коллагеновых волокон консистенция новообразования варьирует от желеобразной до плотной [6, 8, 10, 11].

Гистологически в ослизненной строме располагаются клетки звездчатой формы с длинными отростками, иногда имеются пучки коллагеновых волокон, в отдельных случаях определяется гиалиноз. Мукоидная строма бессосудиста, бесформенна и гипоячеиста. Могут встречаться двуядерные клетки, ядерный полиморфизм, фигуры митозов. Островки одонтогенного эпителия встречаются редко, их обнаружение не влияет на постановку диагноза. Они формируют среди соединительнотканых волокон тубулярные или трабекулярные структуры без звездчатых клеток [2, 10, 12].

Гистохимическое исследование позволяет обнаружить, что межклеточное вещество богато мукополисахаридами, преимущественно гиалуроновой кислотой и в меньшей степени хондроитина сульфатом [9].

Микроскопически одонтогенная миксома чрезвычайно схожа с гиперпластическим зубным фолликулом и дентальным сосочком развивающегося зуба. Ошибки в диагностике этих образований следует избегать с учетом клинических и рентгенологических данных [7]. Дифференциальный диагноз также следует проводить с миксоидными опухолями оболочек периферических нервов, хондромиксоидной фибромой, миксоидной фибросаркомой низкой

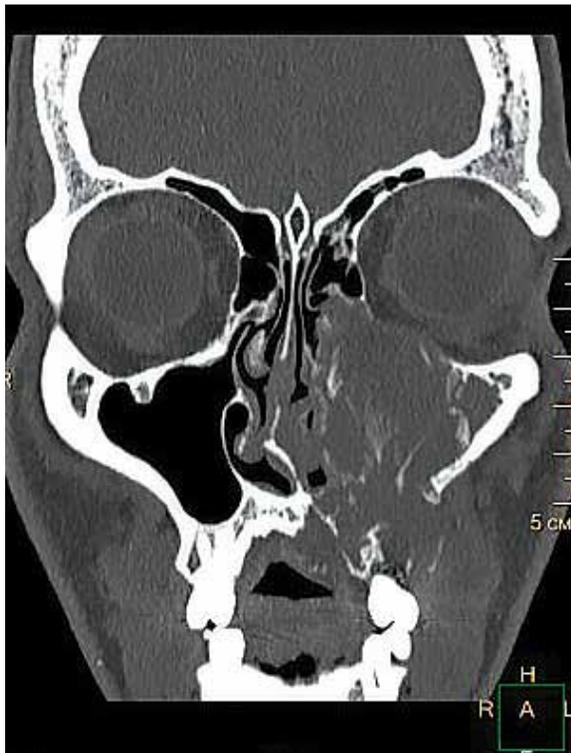


Рис. 1. Компьютерная томография, фронтальная реконструкция – мягкотканная опухоль, заполняющая весь просвет верхнечелюстной пазухи, с разрушением альвеолярного отростка, пролабированием в полость носа, истончением нижней стенки орбиты

степени злокачественности и другими миксоидными саркомами [2, 10, 12].

Клинические и рентгенологические проявления миксомы неспецифичны, что затрудняет дифференциальную диагностику, а быстрый характер роста опухоли требует провести дифференцированную диагностику миксомы со злокачественными образованиями челюстных костей, в частности остеогенной саркомой [3, 6, 8].

В клинике челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для решения вопроса об объеме резекции в случае лечения одонтогенной миксомы челюсти успешно применяется интраоперационная экспресс-биопсия с проведением срочного гистологического исследования. Данная методика позволяет в ходе вмешательства составить представление о характере опухоли и выбрать оптимальную хирургическую тактику.

Ниже мы проиллюстрировали применение подобной тактики клиническим примером. На наш взгляд, он подтверждает необходимость внедрения алгоритма диагностических и лечебных пособий у пациентов с одонтогенной миксомой челюсти. В итоге это благоприятным образом сказывается на результатах лечения данной патологии, в том числе на косметической составляющей, что является немаловажным фактором, характеризующим комфортность жизни таких пациентов.

Клинический пример

Пациент Б. 1991 года рождения впервые обратился к стоматологу по месту жительства по поводу чувства «вздутия» в области переходной складки верхней челюсти слева. Стоматологом назначено выполнение ортопантограммы, на которой выявлено кистозное образование верхней челюсти размером 3×2,5 см, раздвигающее корни 24-го и 25-го зубов. В течение месяца больной находился под наблюдением стоматолога по месту жительства, отмечался быстрый рост образования, прогрессирующее нарушение конфигурации лица, боль в области 24-го и 25-го зубов, слезотечение из левой глазной щели, нарушение носового дыхания слева. С диагнозом «остеобластокластома верхней челюсти слева» направлен к челюстно-лицевому хирургу ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для хирургического лечения.

При поступлении в отделение состояние пациента удовлетворительное. По органам без особенностей. Местно – конфигурация лица изменена за счет выбухания в левой подглазничной, щечной областях. Кожа в данных областях в цвете не изменена, в складку собирается с трудом, пальпация безболезненна. Отмечается экзофтальм слева до 2 мм, слезотечение из левой глазной



Рис. 2. Границы резекции верхней челюсти слева с вовлеченными в очаг зубами. Операция выполнена из полости рта без наружных разрезов

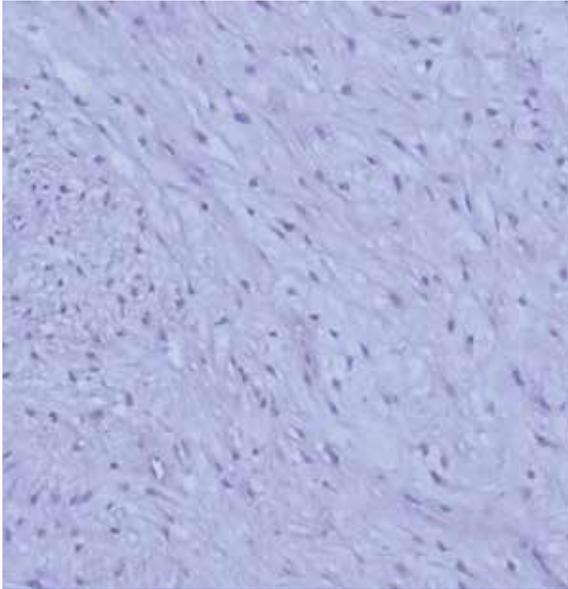


Рис. 3. Микроскопический препарат удаленной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$. Опухоль представлена клетками звездчатой, треугольной, веретеновидной формы, располагающимися в миксоидной строме



Рис. 4. Клиническая картина через 1,5 месяца после операции, рецидива нет

щели. При риноскопии левый носовой ход полностью obturирован опухолью. В полости рта отмечается выбухание по переходной складке верхней челюсти слева.

Пациенту выполнена мультиспиральная компьютерная томография. Выявлена большая опухоль альвеолярного отростка и тела верхней челюсти слева, представленная мягкотканым компонентом с костными перемычками, истончающая стенки пазухи и пролабирующая в полость носа, оттесняющая нижнюю стенку левой орбиты (рис. 1).

Быстрый характер роста опухоли и рентгенологическая картина заставляли думать о злокачественном поражении верхней челюсти. Принято решение об удалении опухоли в пределах здоровых тканей внутриротным доступом через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи с проведением срочного гистологического исследования. В случае подтверждения злокачественного характера опухоли планировалась конверсия в резекцию верхней челюсти по Муру.

Под эндотрахеальным наркозом пациенту выполнено удаление опухоли с резекцией альвеолярного отростка верхней челюсти слева с зубами 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, клинически находившимися в патологическом очаге, а также с резекцией части нёбного отростка верхней челюсти (рис. 2).

Выполнено срочное гистологическое исследование, по результатам которого у пациента верифицирована мезенхимальная опухоль типа миксома без признаков злокачественного перерождения. Полученные

интраоперационно данные гистологического исследования позволили завершить хирургическое вмешательство на этапе уже выполненной малоинвазивной резекции, рана слизистой оболочки ушита наглухо, слизистая левого носового хода сохранена.

Течение послеоперационного периода гладкое, рана слизистой оболочки зажила первичным натяжением.

По данным микроскопического исследования удаленной опухоли определена миксома альвеолярного отростка верхней челюсти; прилежащая кость резко атрофична, представлена немногочисленными костными балками по периферии опухоли (рис. 3).

Спустя 6 месяцев при осмотре пациента признаков рецидива нет, изготовлен частично-съёмный протез (рис. 4).

Заключение

Тактика проведения срочного интраоперационного гистологического исследования опухоли позволила в данном случае избежать разрезов кожи в подглазничной области, верхней губы и, как следствие, рубцовой деформации данных областей, которая удлиняет сроки реабилитации, а также приводит к стойкому нарушению качества жизни. При этом было выполнено радикальное удаление опухоли, что вселяет обоснованные надежды на длительный безрецидивный период жизни у данного пациента. ©



Литература

1. Робустова ТГ, ред. Хирургическая стоматология. М.: Медицина; 2003. 688 с.
2. AlSheddi MA, AlSenani MA, AlDosari AW. Odontogenic tumors: analysis of 188 cases from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2015;35(2):146–50. doi: 10.5144/0256-4947.2015.146.
3. Liu Y, Han B, Yu T, Li L. A large odontogenic myxoma of the bilateral maxillae: A case report. *Oncol Lett.* 2014;8(3):1328–1332.
4. Rashid H, Bashir A. Surgical and prosthetic management of maxillary odontogenic myxoma. *Eur J Dent.* 2015;9(2):277–83. doi: 10.4103/1305-7456.156842.
5. Wachter BG, Steinberg MJ, Darrow DH, McGinn JD, Park AH. Odontogenic myxoma of

- the maxilla: a report of two pediatric cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(4):389–93.
6. Buchner A, Odell EW. Odontogenic myxoma / myxofibroma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours.* Lyon: IARC Press; 2005. p. 316–7.
7. Chrcanovic BR, doAmaral MB, Marigo Hde A, Freire-Maia B. An expanded odontogenic myxoma in maxilla. *Stomatologija.* 2010;12(4):122–8.
8. Lamberg MA, Caloni BP, Mäkinen JE, Paavolainen MP, Syrjänen KJ. A case of malignant myxoma (myxosarcoma) of the maxilla. *Scand J Dent Res.* 1984;92(4):352–7.

9. Connor MP, Neilson M, Schmalbach CE. Maxillary myxoma: A case report and review. *Ear Nose Throat J.* 2015;94(6):E1–3.
10. Limdiwala P, Shah J. Odontogenic myxoma of maxilla: A review discussion with two case reports. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):131–6. doi: 10.4103/0976-237X.149310.
11. Fang QG, Shi S, Sun CF. Odontogenic lesions in pediatric patients. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3):e248–51. doi: 10.1097/SCS.0000000000000548.
12. Manjunath S, Gupta A, Swetha P, Moon NJ, Singh S, Singh A. Report of a rare case of an odontogenic myxoma of the maxilla and review of literature. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(Suppl 1):S45–8. doi: 10.4103/2141-9248.131716.

References

1. Robustova TG, editor. *Khirurgicheskaya stomatologiya [Surgical Stomatology].* Moscow: Meditsina; 2003. 688 p. (in Russian).
2. AlSheddi MA, AlSenani MA, AlDosari AW. Odontogenic tumors: analysis of 188 cases from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2015;35(2):146–50. doi: 10.5144/0256-4947.2015.146.
3. Liu Y, Han B, Yu T, Li L. A large odontogenic myxoma of the bilateral maxillae: A case report. *Oncol Lett.* 2014;8(3):1328–1332.
4. Rashid H, Bashir A. Surgical and prosthetic management of maxillary odontogenic myxoma. *Eur J Dent.* 2015;9(2):277–83. doi: 10.4103/1305-7456.156842.
5. Wachter BG, Steinberg MJ, Darrow DH, McGinn JD, Park AH. Odontogenic myxoma of

- the maxilla: a report of two pediatric cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(4):389–93.
6. Buchner A, Odell EW. Odontogenic myxoma / myxofibroma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours.* Lyon: IARC Press; 2005. p. 316–7.
7. Chrcanovic BR, doAmaral MB, Marigo Hde A, Freire-Maia B. An expanded odontogenic myxoma in maxilla. *Stomatologija.* 2010;12(4):122–8.
8. Lamberg MA, Caloni BP, Mäkinen JE, Paavolainen MP, Syrjänen KJ. A case of malignant myxoma (myxosarcoma) of the maxilla. *Scand J Dent Res.* 1984;92(4):352–7.

9. Connor MP, Neilson M, Schmalbach CE. Maxillary myxoma: A case report and review. *Ear Nose Throat J.* 2015;94(6):E1–3.
10. Limdiwala P, Shah J. Odontogenic myxoma of maxilla: A review discussion with two case reports. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):131–6. doi: 10.4103/0976-237X.149310.
11. Fang QG, Shi S, Sun CF. Odontogenic lesions in pediatric patients. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3):e248–51. doi: 10.1097/SCS.0000000000000548.
12. Manjunath S, Gupta A, Swetha P, Moon NJ, Singh S, Singh A. Report of a rare case of an odontogenic myxoma of the maxilla and review of literature. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(Suppl 1):S45–8. doi: 10.4103/2141-9248.131716.

Maxillary sinus odontogenic myxoma

Nikitin A.A. • Akhtyamov D.V. • Sipkin A.M. • Akhtyamova-Givirovskaya N.E. • Korsakova N.A. • Lamper A.G.

The odontogenic myxoma is a benign, locally advanced neoplasm of the maxillary or mandible cells. Its clinical and radiological manifestation corresponds to a malignant process that complicates the diagnosis and leads to a block resection of the jaw. An intraoperative express biopsy with an urgent histological examination allows to avoid a traumatic surgical intervention and to carry out a full postoperative rehabilitation of patients. A rare clinical case of a maxillary tumor

growing into the nasal cavity and orbit with the destruction of the alveolar bone is presented. The article describes the diagnostic approach, planning and surgical treatment of the patient with the disease.

Key words: odontogenic myxoma, maxilla, express biopsy.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-110-114

Nikitin Aleksandr Aleksandrovich – MD, PhD, Professor, Head of the Oral and Maxillofacial Surgery Department¹

Akhtyamov Dmitriy Vadimovich – Research Fellow, Oral and Maxillofacial Surgery Department¹
✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 50 08.
E-mail: dima_true@mail.ru

Sipkin Aleksandr Mikhaylovich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Oral and Maxillofacial Surgery Department¹

Akhtyamova-Givirovskaya Nina Evgen'evna – PhD, Physician, Oral and Maxillofacial Surgery Department¹

Korsakova Nina Anatol'evna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹

Lamper Anastasiya Giv'evna – Junior Research Fellow, Department of Roentgenology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Информация для авторов

Журнал «Альманах клинической медицины» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам клинической медицины, в том числе результаты оригинальных, специальных, фундаментальных исследований с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам медицины, а также описания случаев из практики.

Правила публикации

Статьи следует направлять в электронном виде в редакционно-издательский отдел ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (далее – Редакция) по электронной почте: opskoro@mail.ru (контактный телефон Редакции: +7 (495) 688 32 41).

Рукописи принимаются на рассмотрение при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, включая такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет, на доведение до всеобщего сведения. Указанные права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия на территории Российской Федерации. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна

только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

Представленная рукопись должна соответствовать принципам, изложенным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению (с требованиями к оформлению текста статьи можно ознакомиться на сайте: www.monikiweb.ru).

Рукописи отклоненных работ не возвращаются.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие для публикации в журнал, подвергаются рецензированию. Статья отправляется рецензентам без указания имен и координат авторов, в так называемом слепом варианте.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения Редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование.

Информация о подписке

Оформить подписку на 2016 год вы можете двумя способами:

- 1) в любом из 41 850 отделений почтовой связи ФГУП «Почта России». Подписной индекс журнала «Альманах клинической медицины» 81988 в «Объединенном каталоге «Пресса России»;
- 2) по Интернет-каталогу Агентства «Книга-Сервис» на сайте: <http://www.akc.ru>, <http://www.press-med.ru>, <http://www.pressa-rf.ru>

С полной информацией о порядке подачи рукописи, правилах для авторов, порядке рецензирования, публикационной этике можно ознакомиться на странице журнала: <http://www.monikiweb.ru/node/15>

План выпусков журнала «Альманах клинической медицины» на 2016 год. Том 44

Номер	Тематика	Научный редактор	Срок приема статей
Выпуск 1. Январь	Дерматология, дерматоонкология, косметология, венерология	Проф. В.А. Молочков	До 15 октября 2015 г.
Выпуск 2. Февраль	Клинические аспекты медицинской биофизики	Д.т.н. Д.А. Рогаткин	До 30 ноября 2015 г.
Выпуск 3. Март	Неврология	Проф. С.В. Котов	До 15 января 2016 г.
Выпуск 4. Апрель-май	Эндокринология	Проф. А.В. Древаль	До 1 февраля 2016 г.
Выпуск 5. Июнь-июль	Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению новообразований различных органов и систем	Проф. А.А. Рябцева	До 1 апреля 2016 г.
Выпуск 6. Август-сентябрь	Гастроэнтерология, абдоминальная хирургия	Проф. Е.А. Белоусова	До 15 мая 2016 г.
Выпуск 7. Октябрь	Болезни уха, горла и носа	Проф. В.И. Егоров	До 15 июня 2016 г.
Выпуск 8. Ноябрь-декабрь	Малоинвазивная хирургия (видеоэндоскопическая хирургия, эндоскопическая хирургия, эндоваскулярная хирургия, хирургия быстрого восстановления (Fast track))	Проф. А.С. Аллахвердян	До 15 августа 2016 г.

Рукописи направлять по адресу:

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8, 4-й этаж

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: o_papara@monikiweb.ru