www.malignanttumours.org

ISSN 2224-5057

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Номер 2 • 2015

- ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ: РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
- СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Официальный журнал Российского общества клинической онкологии (РФ) www.rosoncoweb.ru

Издается при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний “Онкопрогресс”

ОНКО ПРОГРЕСС Благотворительный Фонд

MALIGNANT
TUMOURS

журнал

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

MALIGNANT TUMOURS

№ 2-2015 (13) Русскоязычное издание

СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Однонуклеотидные полиморфизмы: роль в развитии рака молочной железы и перспективы клинического применения. *Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Крохина О.В., Петровский А.В., Рагимов А.А., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю., Любченко Л.Н.* 3

Single nucleotide polymorphisms: the role of breast cancer development and clinical perspective. *Elena Bateneva, Andrei Meshcheryakov, Olga Krokhina, Alexander Petrovsky, Aligejdar Ragimov, Vladislava Kadochnikova, Dmitry Trofimov, Lyudmila Lyubchenko*..... 3

Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии. *Глушаков Р.И., Власьева О.В., Соболев И.В., Прошин С.Н., Тапильская Н.И.* 13

Thyroid status as a prognostic factor in oncology. *Ruslan Glushakov, Olga Vlas'eva, Ivan Sobolev, Sergej Proshin, Natalya Tapil'skaya.* 13

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
DIAGOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

Иммунотерапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы и перспективные направления. *Борисов К.Е., Сакаева Д.Д.* 22

Immunotherapy for malignant gliomas: current status and perspective. *Konstantin Borisov, Dina Sakaeva.* 22

Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли. *Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Губайдуллина Т.Н., Кравченко Г.Р.* 40

Features of multimodal treatment of locally-advanced cervix cancer regarding to the tumor histology. *Valeriya Caevec, Andrej Vazhenin, Aleksandr ZHarov, Lyudmila CHernova, Irina SHimotkina, Tat'yana Gubajdullina, Galina Kravchenko.* 40

Билобарное стентирование при опухолевом поражении печеночных протоков. *Королев М.П., Федотов Л.Е., Аванесян Р.Г., Лепехин Г.М., Амирханян Т.В.* 46

Bilobar stenting for tumors of the intrahepatic bile ducts. *Mihail Korolev, Leonid Fedotov, Ruben Avanesyan, Georgij Lepekhin, T. Amirkhanyan*..... 46

Нарушения системы гемостаза в колоректальной хирургии. *Хачатурова Э.А., Савушкин А.В., Губко А.В., Мусин И.И., Ерошкина Т.Д., Каменева А.В.*..... 54

Hemostasis disorders in colorectal surgery. *EHl'mira Hachaturova, Aleksandr Savushkin, Artem Gubko, Il'dar Musin, Tat'yana Eroshkina, Anna Kameneva.*..... 54

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
OWN INVESTIGATIONS

Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки. *Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Ляпунов А.Ю.*..... 64

Surgery volume selection in cervix cancer patients. *Alena Chernyshov, Larisa Kolomiets, Ivan Sinilkin, Chernov Vladimir, Alexander Lyapunov.* 64

Алгоритмы диагностики невусов и опухолей кожи на аппарате «дерматоскоп». *Тлеугабилова Г.А.* 72

Diagmostics algorithms of nevi and skin tumors with "Dermatoscope" device. *Gulnar Tleugabilova*..... 72

Стратегия и тактика комплексного лечения больных метастатическим колоректальным раком. *Моисеенко А.Б., Гуляев А.В., Карачун А.М., Беляева А.В., Корнилов А.В.* 78

Strategy and tactics of treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Andrey Moiseenko, Aleksey Gulyaev, Aleksey Karachun, Anna Belyaeva, Alexander Kornilov* 78

журнал
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г.
ISSN 2224-5057

№ 2-2015 (13)
Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Благотворительный фонд содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний «Онкопрогресс» (Фонд «Онкопрогресс»).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор, ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Руководитель В. Г. Тюриков.

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, а/я 116
тел. +7 499 686 02 37,
+7 909 974-21-21
E-mail: info@oncoprogress.ru
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство ПИ № ФС77–57379 24.03.2014

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно. Цена в розничной торговле договорная.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор, председатель редакционного совета
Л.В. Болотина, д.м.н.
О.А. Гладков, д.м.н., профессор
В.А. Горбунова, д.м.н., профессор
Н.В. Жуков, к.м.н.
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор
М.В. Копп, д.м.н., профессор
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор
Д.А. Носов, д.м.н.
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор
В.В. Птушкин, д.м.н., профессор
А.Г. Румянцев, д.м.н., профессор
Д.Л. Строяковский, к.м.н.
И.В. Тимофеев, к.м.н.
И.Е. Хатьков, д.м.н., профессор

EDITORIAL COUNCIL

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Chairman of Editorial Board
I. M. Bolotina, MD, PhD, DSc
O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Professor
V.A. Gorbounova, MD, PhD, DSc, Professor
N.V. Zhukov, MD, PhDë
E.N. Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor
M.V. Kopp, MD, PhD, DSc, Professor
V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Professor
D.A. Nosov, MD, PhD, DSc
R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Professor
I. V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Professor
V.V. Ptushkin, MD, PhD, DSc, Professor
A.G. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Professor
D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD
I.V. Timofeev, MD, PhD
I.E. Khatkov, MD, PhD, Professor

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н.С. Бесова, д.м.н.
В.В. Бредер, к.м.н.
Н.В. Деньгина, к.м.н.
М.Г. Ефанов, д.м.н.
В.Г. Иванов, к.м.н.
Р.Е. Израилов, д.м.н., профессор
Л.М. Когония, д.м.н., профессор
А.Э. Протасова, к.м.н.
Г.А. Раскин, к.м.н.
Д.Л. Ротин, д.м.н.
И.В. Рыков, к.м.н.
А.В. Снеговой, к.м.н.
К.В. Шишин, д.м.н.

EDITORIAL BOARD

N.S. Besova, MD, PhD, DSc
V.V. Breder, MD, PhD
N. V. Dengina, MD, PhD
M.G. Efanov, MD, PhD
V.G. Ivanov, MD, PhD
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Professor
L.M. Kogoniya, MD, PhD, DSc, Professor
A.E. Protasova, MD, PhD
G.A. Raskin, MD, PhD
D.L. Rotin, MD, PhD, DSc
I. V. Rykov, MD, PhD
A.V. Snegovoj, MD, PhD
K.V. Shishin, MD, PhD

Электронная версия журнала: www.malignanttumours.org

Однонуклеотидные полиморфизмы: роль в развитии рака молочной железы и перспективы клинического применения

Single nucleotide polymorphisms: the role of breast cancer development and clinical perspective

Цитирование: Bateneva E.I., Meshcheryakov A.A., Krokhina O.V., Petrovsky A.V., Ragimov A.A., Kadochnikova V.V. et al. Single nucleotide polymorphisms: role in breast cancer development and perspectives of clinical implications. Malignant Tumours 2015; 2:3-12

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-3-12

БАТЕНЕВА Е. И., МЕЩЕРЯКОВ А. А., КРОХИНА О. В., ПЕТРОВСКИЙ А. В., РАГИМОВ А. А., КАДОЧНИКОВА В. В., ТРОФИМОВ Д. Ю., ЛЮБЧЕНКО Л. Н.

Введение: Рак молочной железы – самое распространённое онкологическое заболевание у женщин во всём мире. Генетическая предрасположенность к раку молочной железы гетерогенна, обусловлена мутациями с высокой и средней пенетрантностью и однонуклеотидными полиморфизмами с низкой пенетрантностью. Точная оценка генетического риска позволит персонализировать программы профилактики и лечения, а также снизить смертность от рака молочной железы.

Задачи исследования: Определить частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 (FGFR2), rs3817198 (LSP1), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) в неотобранной выборке больных раком молочной железы и у здоровых женщин в российской популяции, выявить возможные ассоциации указанных полиморфизмов с развитием рака молочной железы.

Материал и методы: Обследованы неотобранные выборки больных раком молочной железы (963 человека), здоровых женщин-доноров крови (591 человек). Материалом служила цельная периферическая кровь, генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов.

Результаты: Частоты минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов составили 41,6±1,1% и 36,2±1,1% для rs2981582 (FGFR2), 35,3±1,1% и 34,3±1,1% для rs3817198 (LSP1), 39,3±1,1% и 43,7±1,1% для rs13387042 (2q35), 27,7±1,0% и 27,8±1,0% для rs889312 (5q11), 46,2±1,1% и 44,7±1,1% для rs13281615 (8q24), 35,7±1,1% и 29,9±1,1% для rs3803662 (16q12) в группах больных РМЖ и здоровых женщин, соответственно. Достоверные ассоциации с развитием рака молочной железы выявлены для полиморфизмов

ELENA BATENEVA, ANDREI MESHCHERYAKOV, OLGA KROKHINA, ALEXANDER PETROVSKY, ALIGEJDAR RAGIMOV, VLADISLAVA KADOCHNIKOVA, DMITRY TROFIMOV, LYUDMILA LYUBCHENKO

Background. Breast cancer (BC) is the most prevalent cancer in women worldwide. Genetic susceptibility to BC is heterogeneous including mutations with medium to high penetrance and single nucleotide polymorphisms (SNPs) with low penetrance. Precise assessment of genetic risk would allow to personalize the programs of prevention and treatment of BC and to reduce mortality.

Objective. We aimed to determine the frequencies of single nucleotide polymorphisms rs2981582 (FGFR2), rs3817198 (LSP1), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) in unselected group of BC patients and healthy women in Russian population, to reveal possible associations of these polymorphisms with BC development.

Subjects and methods. An unselected group of 963 patients with BC and control group of 591 healthy female blood donors were examined. Whole peripheral blood samples were used to extract genomic DNA. Real-time polymerase chain reaction with melting curves analysis was performed for SNP genotyping.

rs2981582 в гене FGFR2 (OR=1,26; 95% CI, 1,11–1,41; p=0,003), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=0,84; 95% CI, 0,69–0,98; p=0,02) и rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1,30; 95% CI, 1,14–1,45; p=0,002).

Выводы: Подтверждён вклад прежде идентифицированных низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2, rs13387042 в локусе 2q35 и rs3803662 в локусе 16q12 в наследственную предрасположенность к раку молочной железы в российской популяции.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственная предрасположенность, однонуклеотидный полиморфизм

Контактная информация:

Батенева Елена Ильинична – аспирант лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»; н.с., ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва, e-mail: elena.bateneva@gmail.com

Мещеряков Андрей Альбертович – к.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Крохина Ольга Владимировна – к.м.н., с.н.с. отделения реконструктивной и пластической онкологии НИИ клинической онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Петровский Александр Валерьевич – к.м.н., с.н.с. отделения радиохирургии ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Кадочникова Владислава Викторовна – к.б.н., с.н.с., ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д.б.н., генеральный директор, ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Любченко Людмила Николаевна – д.м.н., заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Results: Minor allele frequencies were as follows: 41.6±1.1% and 36.2±1.1% for rs2981582 (FGFR2), 35.3±1.1% and 34.3±1.1% for rs3817198 (LSP1), 39.3±1.1% and 43.7±1.1% for rs13387042 (2q35), 27.7±1.0% and 27.8±1.0% for rs889312 (5q11), 46.2±1.1% and 44.7±1.1% for rs13281615 (8q24), 35.7±1.1% and 29.9±1.1% for rs3803662 (16q12) in group of BC patients and group of healthy women respectively. The obtained ORs for BC were 1.26 (95% CI, 1.11–1.41; p=0.003) for rs2981582, OR=0.84 (95% CI, 0.69–0.98; p=0.02) for rs13387042 and OR=1.30 (95% CI, 1.14–1.45; p=0.002) for rs3803662.

Conclusion: We confirmed the associations of previously identified SNPs rs2981582 (FGFR2), rs13387042 (2q35) and rs3803662 (16q12) with BC in Russian population.

Key words: breast cancer, genetic predisposition, single nucleotide polymorphism

Contacts:
Bateneva Elena Ilynichna – PhD student of Laboratory of Clinical Oncogenetics, Federal State Scientific Institution «Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin"; researcher, LLC DNA-Technology, Moscow, e-mail: elena.bateneva@gmail.com

Генетическая предрасположенность является существенным фактором риска развития РМЖ, наследственные формы РМЖ характеризуются выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [2, 3]. Семейную историю накопления случаев РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин [3]. На сегодняшний день принята теория, согласно которой РМЖ рассматривается как сложное полигенное заболевание, в его основе лежит комбинированный эффект многих генетических вариантов

с разной частотой встречаемости и пенетрантностью [2, 4]. Предрасположенность реализуется в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, что является сегодня предметом активного изучения учёных всего мира.

Синдром наследственного рака молочной железы и рака яичников (РЯ), ассоциированный с мутациями в генах *BRCA1 и BRCA2*,– самое частое аутосомно-доминантное онкологическое заболевание с повышенным риском развития РМЖ и РЯ. На его долю приходится 30–50% наследственных форм РМЖ [2, 5]. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене *BRCA1* в отношении развития РМЖ к возрасту 70 лет составляют 57–65% [6], для носителей мутаций в гене BRCA2–45–49% [7]. При отягощённом семейном анамнезе риски развития РМЖ возрастают до 84–87% [8, 9]. Небольшой в процентном соотношении, но важный вклад в наследственную предрасположенность к РМЖ вносят редкие аутосомно-доминантные синдромы (Ли-Фраумени, Пейтца-Егерса, Коудена и другие), они должны быть непременно учтены при проведении дифференциальной диагностики [4, 10]. Молекулярно-генетическая диагностика с целью выявления высокопенетрантных мутаций, ассоциированных с риском развития РМЖ, внедрена в клиническую практику во многих странах. Определены критерии отбора пациентов для генетического тестирования, разработаны модели для оценки вероятности носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и риска развития РМЖ у членов семей с отягощённым онкологическим анамнезом (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA, Manchesterscore, Penn II и другие). Национальные руководства в странах Западной Европы и США регламентируют порядок проведения генетического тестирования и дальнейшего наблюдения пациентов [11, 12]. Для носителей мутаций в генах *BRCA1* и BRCA2 валидированы методы профилактики, ранней диагностики злокачественных новообразований и индивидуализации лечения (хирургического, химиотерапевтического) [12–14]. Для носителей высокопенетрантных мутаций в других генах (*TP53, PTEN, STK11, CDH1, MLH1, MSH2, PMS6*) также выработаны рекомендации по наблюдению и лечению, учитывающие специфику ассоциированных наследственных синдромов.

Наследственные формы РМЖ также могут быть обусловлены гетерозиготными мутациями в других генах, вовлечённых в репарацию ДНК: *CHEK2, NBN, BLM, PALB2, ATM, BRIP1, RAD50*. Эти мутации редко встречаются в популяции и характеризуются средней пенетрантностью [2, 4, 10]. Внедрение в рутинную клиническую практику определения генетических вариантов со средней пенетрантностью, ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ, на сегодняшний день является предметом широких дискуссий. Накоплен большой массив данных, в первую очередь – для групп больных семейным РМЖ, однако на основании наличия/отсутствия этих генетических маркёров клинические решения приниматься не могут [15, 16]. В скором будущем, когда стоимость и время проведения секвенирования будут снижены до приемлемого уровня, полный анализ структуры всех генов, вовлечённых в репарацию ДНК и другие РМЖ-ассоциированные пути, станет доступным и экономически оправданным для членов семей с отягощённым анамнезом [4, 16]. В настоящее время молекулярно-генетическая диагностика мутаций со средней пенетрантностью уже применяется клиническими генетиками для оценки индивидуального риска в семьях с отягощённым анамнезом, однако конкретные рекомендации для дальнейшего ведения/лечения не разработаны. В перспективе носительство этих мутаций может быть использовано для оптимизации терапии (в том числе применения таргетных препаратов): показано, что PALB2-дефицитные клетки чувствительны к PARP-ингибиторам [17].

В 2002 г. Antoniou A. и соавт. предположили, что наследственная предрасположенность к РМЖ у неносителей мутаций в генах *BRCA1* и BRCA2 может быть главным образом объяснена в рамках полигенной модели с большим количеством низкопенетрантных аллелей, каждый из которых в отдельности незначительно повышает риск, но их кумулятивный эффект становится достаточно выраженным [18]. Была сформулирована гипотеза «распространённое заболевание – распространённый вариант» (common disease – common variant), согласно которой наследственная предрасположенность к распространённым заболеваниям (в том числе онкологическим) обусловлена многими генетическими вариантами, часто встречаю-

Таблица 1. **Однонуклеотидные полиморфизмы – низкопенетрантные маркеры генетической предрасположенности к РМЖ**

Ген/локус	Функция белка	Полиморфизм	OR для минорного аллеля	Ассоциации в разных группах больных	Модификация риска у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [26, 27]	
					BRCA1	BRCA2
FGFR2	Рецептор для факторов роста фибробластов	rs2981582	1,26 [20]	РМЖ в постменопаузе [30] Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными и РП-позитивными опухолями молочной железы [31]	Нет	Да
LSP1	Внутриклеточное связывание F-актина	rs3817198	1,07 [20]	Различия не показаны [31]	Нет	Да
MAP3K1 (5q11)	Интеграция клеточного ответа на митогенные и метаболические стимулы	rs889312	1,13 [20]	Различия не показаны [31]	Нет	Да
TNRC9 (16q12)	ДНК-зависимая регуляция транскрипции	rs3803662	1,28 [21] 1,20 [20]	Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными опухолями молочной железы [21]	Да	Да
2q35	–	rs13387042	1,12 [21]	Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными опухолями молочной железы [21]	Да	Да
POU5F1B (8q24)	Активация транскрипции	rs13281615	1,08 [20]	Более сильные ассоциации с РЭ-позитивными и РП-позитивными опухолями молочной железы низкой степени злокачественности [31]	Нет	Нет

щимися в популяции [19]. Именно высокой популяционной частотой большинства этих аллелей объясняется значительная сложность их выявления. С развитием новых технологий стало возможным проведение полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS). С помощью этого подхода было идентифицировано множество однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) в различных генах и хромосомных локусах, ассоциированных с риском развития РМЖ (некоторые из них приведены в табл. 1) [21–23]. Отношения шансов (OR) находятся в интервале 1,1–1,3 и 1,2–1,6 для гетеро- и гомозиготных генотипов, соответственно [20, 21]. Примечательным является тот факт, что хотя мутации в генах *BRCA1, BRCA2, TP53, ATM, CHEK2* обусловливают повышенный риск развития РМЖ, Baynes C. и соавт. показали, что между однонуклеотидными полиморфизмами в этих генах (изолированно и в комбинации) и риском развития РМЖ ассоциаций нет [23]. Учитывая высокие частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов и межпопуляционные отличия (особенно межрасовые), необходимым этапом валидации их как аллелей предрасположенности являются репликативные исследования в различных популяциях/этнических группах. Для некоторых однонуклеотидных полиморфизмов изучены ассоциации с различными гистологическими типами РМЖ, а также риски у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (табл. 1).

Показано, что у женщин из семей с *BRCA1/BRCA2*-ассоциированным РМЖ риск развития РМЖ выше, чем среднепопуляционный, даже в отсутствие высокопенетрантных герминальных мутаций [24]. Antoniou A. C. и Easton D. F. выдвинули гипотезу о том, что риск развития РМЖ у носителей мутаций в генах *BRCA1*

и *BRCA2* модифицируется генетическими факторами [25]. Мультицентровые исследования, проведенные Antoniou A. C. и соавт. и включавшие суммарно более 25000 носителей мутаций в генах *BRCA1* и BRCA2 [26, 27], показали модифицирующую роль тех же распространённых низкопенетрантных генетических вариантов, которые связаны с риском развития РМЖ в популяции в целом (табл. 1) [20, 21]. Важно, что относительный риск для этих генетических вариантов в группе больных с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 сопоставим с риском для популяции в целом, хотя и является модифицирующим намного более высокий риск развития РМЖ. Таким образом, полученные данные наиболее точно укладываются в простую мультипликативную модель взаимодействия, в которой эффект каждого варианта независим; точная оценка риска производится с учётом вклада высокопенетрантных мутаций [28]. Генетический риск является кумулятивным, и для носителей высокопенетрантных мутаций эффект, который является лишь умеренным в популяции в целом, может стать критичным. По данным Консорциума исследователей модификаторов *BRCA1/2* (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*), семь однонуклеотидных полиморфизмов ассоциированы с риском развития РМЖ у носителей мутаций в гене *BRCA2* и два – у носителей мутаций в гене BRCA1; при этом вероятность развития РМЖ для 5% носителей мутаций в гене *BRCA2* с максимальным генетическим риском была оценена как 80–96%, а для 5% с минимальным риском – 42–50% [29]. Проведены исследования по валидации некоторых однонуклеотидных полиморфизмов и в российской популяции: так, Боярских У. А. и соавт. показали ассоциации полиморфизма rs2981582 в гене FGFR2 с развитием РМЖ в Западной Сибири, OR=1,46 (95% CI 1,30–1,62, $p=2*10^{-6}$) [32]; в работе Фарахтдиновой А. Р. (республика Башкортостан) исследованы этнически смешанные группы больных РМЖ и здоровых женщин, достоверные различия выявлены для однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2 (OR=1,33), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=1,22), rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1,18), rs889312 в локусе rs889312 (OR=1,18) [33].

В задачи нашего исследования входило определение частот встречаемости шести однонуклеотидных полиморфизмов – rs2981582 (*FGFR2*), rs3817198 (*LSP1*), rs889312 (5q11), rs13281615 (8q24), rs13387042 (2q35), rs3803662 (16q12) – в неотобранной выборке больных РМЖ (963 человека) и у здоровых женщин (591 человек) в российской популяции и выявление их ассоциаций с развитием РМЖ. Генотипирование проведено методом ПЦР в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием оригинальных олигонуклеотидов производства ЗАО «НПФ ДНК-Технология». Частоты минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов составили 41,6±1,1% и 36,2±1,1% для rs2981582 (FGFR2), 35,3±1,1% и 34,3±1,1% для rs3817198 (LSP1), 39,3±1,1% и 43,7±1,1% для rs13387042 (2q35), 27,7±1,0% и 27,8±1,0% для rs889312 (5q11), 46,2±1,1% и 44,7±1,1% для rs13281615 (8q24), 35,7±1,1% и 29,9±1,1% для rs3803662 (16q12) в группах больных РМЖ и здоровых женщин, соответственно. Достоверные ассоциации с развитием рака молочной железы выявлены для полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2 (OR=1,26; 95% CI 1,11–1,41; p=0,003), rs13387042 в локусе 2q35 (OR=0,84; 95% CI 0,69–0,98; p=0.02) и rs3803662 в локусе 16q12 (OR=1,30; 95% CI 1,14–1,45; p=0,002). Таким образом, мы подтвердили вклад прежде идентифицированных низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов rs2981582 в гене FGFR2, rs13387042 в локусе 2q35 и rs3803662 в локусе 16q12 в наследственную предрасположенность к РМЖ в российской популяции.

Данные, полученные в рамках проекта Объединённого онкологического исследовании генов и факторов окружающей среды (Collaborative Oncological Gene–environment Study, COGS), показали, что около 28% семейного РМЖ обусловлены распространёнными низкопенетрантными вариантами [34]. Учитывая интенсивное развитие технологий и снижение стоимости генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов, в настоящее время возможна разработка доступных диагностических наборов, которые могут быть использованы в дополнение к стандартным моделям оценки риска [15].

Проведено несколько исследований, посвящённых разработке модели оценки риска развития РМЖ с учётом распространённых генетических вариантов. Традиционно для

предсказания риска используется модель Гейла (Gail's model), суммирующая информацию о репродуктивном анамнезе женщины (возраст менархе, возраст первых родов), семейном анамнезе (РМЖ у родственников первой степени родства) и предыдущих биопсиях молочной железы. Для повышения точности также учитываются маммографическая плотность молочных желез и атипическая гиперплазия в анамнезе [35]. Высокий риск, определённый с помощью модели Гейла, является одним из показаний к хемопрофилактике тамоксифеном [36].

В ряде работ продемонстрировано, что дополнение стандартной модели распространёнными генетическими факторами риска повышает, хоть и незначительно, её точность. Так, Wacholder S. и соавт. провели сравнение различных логистических регрессионных моделей, учитывающих как общепринятые клинические, так и генетические факторы риска (10 однонуклеотидных полиморфизмов). В исследовании участвовали 5590 больных РМЖ и 5998 здоровых женщин (возраст 50–79 лет). Самой эффективной была комбинированная модель, включающая все факторы риска: 61,8% vs 58,0% для модели Гейла. Авторы сделали вывод о том, что добавленная точность (3,8%) не настолько высока, чтобы достаточно дорогостоящие генетические тесты могли быть использованы в рутинной клинической практике [37].

Сопоставимый результат получен в исследовании, проведённом в японской популяции (697 больных РМЖ, 1394 здоровых женщин) SuetaA. и соавт.: в логистическую регрессионную модель был добавлен показатель полигенного риска (ППР) (polygenic risk score, PRS), учитывающий генотипы по семи полиморфизмам, что повысило её точность на 2,8% [38].

При создании подобных моделей критичным является тщательный отбор значимых однонуклеотидных полиморфизмов для расчёта ППР. Включение полиморфизмов с неподтверждённой на полногеномном уровне значимостью снижает точность такой модели [39].

Показано, что идентификация распространённых генетических вариантов с низкой пенетрантностью может существенно повысить эффективность оценки риска развития РМЖ у женщин с семейной отягощённостью. Sawyer S. и соавт. рассчитали ППР на основании 23 однонуклеотидных полиморфизмов у 1143 женщин из группы высокого риска с отягощённым семейным анамнезом. ППР был значимо ассоциирован с ранним возрастом манифестации (до 35 лет) и риском развития рака контралатеральной молочной железы [40]. Таким образом, показатель полигенного риска мог бы быть использован:

1. для выявления молодых женщин с отягощённым РМЖ семейным анамнезом в категорию риска, подлежащую интенсивному скринингу РМЖ и хемопрофилактике тамоксифеном;
2. для оценки риска развития опухолей контралатеральной молочной железы у больных РМЖ и оптимизации тактики хирургического лечения.

Внедрение подобного генетического теста в клиническую практику позволит оптимизировать в этих группах пациенток стратегию скрининга, профилактики и лечения РМЖ [15].

Перспективным для клинического применения является определение однонуклеотидных полиморфизмов, модифицирующих риск у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [4, 29]. Подобное генетическое исследование:

1. позволит уточнить риск развития РМЖ с индивидуализацией ведения пациентов;
2. релевантно для относительно небольшой группы больных РМЖ;
3. для этой группы пациентов разработаны клинические рекомендации.

Внедрение персонализированной оценки генетического риска в клиническую онкологическую практику является сложной задачей. Критический вопрос заключается в том, каким образом имеющаяся информация может быть интегрирована в единую модель: как взаимодействуют различные генетические варианты, как определяется итоговый генетический риск развития РМЖ, и может ли этот генетический риск стать основанием для принятия клинических решений. В будущем, вероятно, индивидуальный генетический риск будет определять скрининговые программы, например, модифицируя возраст начала и интервалы проведения маммографии, необходимость включения МРТ в программы наблюдения и выполнения профилактических хирургических операций. Оптимальным вариантом является интенсивный скрининг у женщин из групп высокого риска и увеличение интервалов динамического наблюдения в группах с низким генетическим риском. Кли-

ническая ценность такого генетически обоснованного индивидуального подхода должна быть валидирована как для индивидуума, так и для популяции с точки зрения системы здравоохранения. Должны быть разработаны многокомпонентные модели предсказания индивидуального риска, учитывающие семейный анамнез, средовые факторы, образ жизни, репродуктивное поведение и генотип пациента. Такой подход позволит персонализировать профилактические, диагностические и лечебные мероприятия и, как результат, снизить смертность от РМЖ.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году: под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель.– М., 2014.– 226 с.
2. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer // Cell. Oncol. (Dordr.).– 2011.– V. 34.– P. 71–88.
3. Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation // Ann. Surg. Oncol.– 2012.– V. 19.– P. 1723–1731.
4. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // Eur. J. Hum. Genet.– 2009.– V. 17.– P. 722–731.
5. Ferla R., Calò V., Cascio S., et al. FoundermutationsinBRCA1 andBRCA2 genes // Ann. Oncol.– 2007.– V. 18.– P. 93–98.
6. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol.– 2007.– V. 25.– P. 1329–1333.
7. Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // Am. J. Hum. Genet.– 2003.– V. 72.– P. 1117–1130.
8. Ford D., Easton D. F., Bishop D. T., et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium // Lancet.– 1994.– V. 343.– P. 692–695.
9. Ford D., Easton D. F., Stratton M., et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // Am. J. Hum. Genet.– 1998.– V. 62.– P. 676–689.
10. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes // Biomed. Res. Int.– 2013.– V. 2013.–747318.
11. Gadzicki D., Evans D. G., Harris H., et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany // J. Community. Genet.– 2011.– V. 2.– P. 53–69.
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familal high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012.
13. Gronwald J., Tung N., Foulkes W. D., et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // Int. J. Cancer.– 2006.– V. 118.– P. 2281–2284.
14. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // JAMA.– 2010.– V. 304.– P. 967–975.
15. Maxwell K. N., Nathanson K. L. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review // BreastCancer Res.– 2013.– V. 15.– P. 212.
16. Filippini S. E., Vega A. Breast cancergenes: beyond BRCA1 and BRCA2 // Front Biosci. (Landmark Ed.).– 2013.– V. 18.– P. 1358–1372.
17. Buisson R., Dion-Côtè A.M., Coulombe Y., et al. Cooperation ofbreast cancerproteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination // Nat. Struct. Mol. Biol.– 2010.– V. 17.– P. 1247–1254.
18. Antoniou A. C., Pharoah P. D., McMullan G., et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes // Br. J. Cancer.– 2002.– V. 86.– P. 76–83.
19. Wang W. Y., Barratt B. J., Clayton D. G., Todd J. A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns // Nat. Rev. Genet.– 2005.– V. 6.– P. 109–118.
20. Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature.– 2007.– V. 447.– P. 1087–1093.
21. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., et al. Common variants on chromosomes 2q35 and

16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // Nat. Genet.– 2007.– V. 39.– P. 865–869.
22. Peng S., Lü B., Ruan W., et al. Genetic polymorphisms and breast cancer risk: evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies // Breast Cancer Res Treat.– 2011.– V. 127.– P. 309–324.
23. Baynes C., Healey C. S., Pooley K. A., et al. Commonvariants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk // Breast Cancer Res.– 2007.– V. 9.– R27.
24. Smith A., Moran A., Boyd M. C., et al.Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening // J. Med. Genet.– 2007.– V. 44.– P. 10–15.
25. Antoniou A. C., Easton D. F. Models of genetic susceptibility to breast cancer // Oncogene.– 2006.– V. 25.– P. 5898–5905.
26. Antoniou A. C., Sinilnikova O. M., McGuffog L., et al. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers //Hum. Molec. Genet.– 2009.– V. 4442–4456.
27. Antoniou A. C., Spurdle A. B., Sinilnikova O. M., et al., CIMBA. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Am. J. Hum. Genet.– 2008.– V. 82.– P. 937–948.
28. Antoniou A. C., Beesley J., McGuffog L., et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction // Cancer Res.– 2010.– V. 70.– P. 9742–9754.
29. Chenevix-Trench G., Milne R. L., Antoniou A. C.et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1and BRCA2 (CIMBA) // Breast Cancer Res.– 2007.– V. 9.– P. 104.
30. Hunter D. J., Kraft P., Jacobs K. B., et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer // Nat. Genet.– 2007.– V. 39.– P. 870–874.
31. Garcia-Closas M., Hall P., Nevanlinna H., et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics //PLoS Genet.– 2008. 4 (4): e1000054.
32. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., et al. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia // Eur. J. Hum. Genet.– 2009.– V. 17.– P. 1688–1691.
33. Фарахтдинова А. Р. Молекулярно-генетическое изучение рака молочной железы [диссертация]. Уфа 2012: ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН.
34. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk // Nat. Genet.– 2013.– V. 15.– P. 353–361.
35. Gail M. H., Benichou J. Validationstudies on a model for breast cancer risk //J. Natl. Cancer Inst.– 1994.– V. 86.– P. 573–575.
36. Gail M. H., Costantino J. P., Bryant J., et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer // J. Natl. Cancer Inst.–1999.– V. 91.– P. 1829–1846.
37. Wacholder S., Hartge P., Prentice R., et al. Performance of Common Genetic Variants in Breast-Cancer Risk Models // N. Engl. J. Med.– 2010.– V. 362.– P. 986–993.
38. Sueta A., Ito H., Kawase T., et al. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population // Breast Cancer Res. Treat.– 2012.– V. 132.– P. 711–721.
39. Wang X., Oldani M. J., Zhao X. et al. A review of cancer risk prediction models with genetic variants // Cancer Inform.– 2014.– V. 13 (Suppl 2).– P. 19–28.
40. Sawyer S., Mitchell G., McKinley J., et al. A role for common genomic variants in the assessment of familial breast cancer // J. Clin.Oncol.– 2012.– V. 30.– P. 4330–4336.

References

1. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS in 2012. Moscow, 2014 – p. 226.
2. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer // Cell. Oncol. (Dordr.).– 2011.– V. 34.– P. 71–88.
3. Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation // Ann. Surg. Oncol.– 2012.– V. 19.– P. 1723–1731.
4. Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling // Eur. J. Hum. Genet.– 2009.– V. 17.– P. 722–731.
5. Ferla R., Cal V., Cascio S., et al. FoundermutationsinBRCA1 andBRCA2 genes // Ann. Oncol.– 2007.– V. 18.– P. 93–98.
6. 6. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol.– 2007.– V. 25.– P. 1329–1333.
7. Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // Am. J. Hum. Genet.– 2003.– V. 72.– P. 1117–1130.
8. Ford D., Easton D. F., Bishop D. T., et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium // Lancet.– 1994.– V. 343.– P. 692–695.
9. Ford D., Easton D. F., Stratton M., et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // Am. J. Hum. Genet.– 1998.– V. 62.– P. 676–689.
10. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibilit y genes // Biomed. Res. Int.– 2013.– V. 2013.–747318.
11. Gadzicki D., Evans D. G., Harris H., et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancercomparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany // J. Community. Genet.– 2011.– V. 2.– P. 53–69.
12. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familal high-risk assessment: breast and ovarian. V ersion 1. 2012.
13. Gronwald J., Tung N., Foulkes W. D., et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // Int. J. Cancer.– 2006.– V. 118.– P. 2281–2284.
14. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F., et al. Association of risk-reducing surger y in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // JAMA.– 2010.– V. 304.– P. 967–975.
15. Maxwell K. N., Nathanson K. L. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review // BreastCancer Res.– 2013.– V. 15.– P. 212.
16. Filippini S. E., Vega A. Breast cancergenes: beyond BRCA1 and BRCA2 // Front Biosci. (Landmark Ed.).– 2013.– V. 18.– P. 1358–1372.
17. Buisson R., Dion-C t A.M., Coulombe Y., et al. Cooperation ofbreast cancerproteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination // Nat. Struct. Mol. Biol.– 2010.– V. 17.– P. 1247–1254.
18. Antoniou A. C., Pharoah P. D., McMullan G., et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes // Br. J. Cancer.– 2002.– V. 86.– P. 76–83.
19. Wang W. Y., Barratt B. J., Clayton D. G., Todd J. A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns // Nat. Rev. Genet.– 2005.– V. 6.– P. 109–118.
20. 20. Easton D. F., Pooley K. A., Dunning A. M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature.– 2007.– V. 447.– P. 1087–1093.
21. Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // Nat. Genet.– 2007.– V. 39.– P. 865–869.
22. Peng S., L B., Ruan W., et al. Genetic polymorphisms and breast cancer risk: evidence from meta-analyses, pooled analyses, and genome-wide association studies // Breast Cancer Res Treat.– 2011.– V. 127.– P. 309–324.
23. Baynes C., Healey C. S., Pooley K. A., et al. Commonvariants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibilit y genes are unlikely to increase breast cancer risk // Breast Cancer Res.– 2007.– V. 9.– R27.
24. Smith A., Moran A., Boyd M. C., et al.Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for

modifier genes and implications for screening // J. Med. Genet.– 2007.– V. 44.– P. 10–15.
25. Antoniou A. C., Easton D. F. Models of genetic susceptibility to breast cancer // Oncogene.– 2006.– V. 25.– P. 5898–5905.
26. Antoniou A. C., Sinilnikova O. M., McGuffog L., et al. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers //Hum. Molec. Genet.– 2009.– V. 4442–4456.
27. Antoniou A. C., Spurdle A. B., Sinilnikova O. M., et al., CIMBA. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Am. J. Hum. Genet.– 2008.– V. 82.– P. 937–948.
28. Antoniou A. C., Beesley J., McGuffog L., et al. Common breast cancer susceptibilit y alleles and the risk of breast cancer for BRC A1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction // Cancer Res.– 2010.– V. 70.– P. 9742–9754.
29. Chenevix-Trench G., Milne R. L., Antoniou A. C.et al. An international initiative to identif y genetic modifiers of cancer risk in BRC A1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1and BRCA2 (CIMBA) // Breast Cancer Res.– 2007.– V. 9.– P. 104.
30. Hunter D. J., Kraft P., Jacobs K. B., et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer // Nat. Genet.– 2007.– V. 39.– P. 870–874.
31. Garcia-Closas M., Hall P., Nevanlinna H., et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics //PLoS Genet.– 2008. 4 (4): e1000054.
32. Boyarskikh U. A., Zarubina N. A., Biltueva J. A., et al. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of W est Siberia // Eur. J. Hum. Genet.– 2009.– V. 17.– P. 1688–1691.
33. Farakhdinova A.R. Molecular and genetic investigation of breast cancer. Diss. Ufa. 2012.
34. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk // Nat. Genet.– 2013.– V. 15.– P. 353–361.
35. Gail M. H., Benichou J. Validationstudies on a model for breast cancer risk //J. Natl. Cancer Inst.– 1994.– V. 86.– P. 573–575.
36. Gail M. H., Costantino J. P., Bryant J., et al. Weighing the risks and benefits of tamo xifen treatment for preventing breast cancer // J. Natl. Cancer Inst.–1999.– V. 91.– P. 1829–1846.
37. Wacholder S., Hartge P., Prentice R., et al. Performance of Common Genetic Variants in Breast-Cancer Risk Models // N. Engl. J. Med.– 2010.– V. 362.– P. 986–993.
38. Sueta A., Ito H., Kawase T., et al. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population // Breast Cancer Res. T reat.– 2012.– V. 132.– P. 711–721.
39. Wang X., Oldani M. J., Zhao X. et al. A review of cancer risk prediction models with genetic variants // Cancer Inform.– 2014.– V. 13 (Suppl 2).– P. 19–28.
40. Sawyer S., Mitchell G., McKinley J., et al. A role for common genomic variants in the assessment of familial breast cancer // J. Clin.Oncol.– 2012.– V. 30.– P. 4330–4336.

Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии

Thyroid status as a prognostic factor in oncology

Цитирование: Glushakov R.I., Vlaseva O.V., Sobolev I.V., Proshin S.N., Tapilskaya N.I. Thyroid hormonal status as a prognostic risk factors in cancer patients. Malignant Tumours 2015; 2:13-20

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-13-20

ГЛУШАКОВ Р. И., ВЛАСЬЕВА О. В., СОБОЛЕВ И. В., ПРОШИН С. Н., ТАПИЛЬСКАЯ Н. И.

В обзоре представлены данные о негеномных свойствах тиреоидных гормонов (ТГ), начало которым дают внеклеточные домены белка клеточной адгезии – интегрина αVβ3, в результате чего происходит активация митоген-активируемой протеин-киназы, фосфотидил-инозитол-3-киназы. Конечными эффектами негеномного действия являются активация клеточной пролиферации, ангиогенеза и миграции клеток, а также повышение экспрессии тканеспецифичных генов воспаления. Также приведены данные влияния клинических исследований, в которых прослежено увеличение ответа на лечение и увеличение выживаемости у онкологических больных с индуцированным гипотиреозом.

Работа поддержана грантом Правительства Санкт-Петербурга

Ключевые слова: негеномные эффекты тиреоидных гормонов, индуцированный гипотиреоз

Контактная информация:

Глушаков Руслан Иванович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ; помощник начальника клиники акушерства и гинекологии по лечебной работе ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Власьева Ольга Валерьевна – врач-онколог клиники акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: olgavlaseva@yandex.ru

Соболев Иван Викторович – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sobol548@inbox.ru

RUSLAN GLUSHAKOV, OLGA VLAS'EVA, IVAN SOBOLEV, SERGEJ PROSHIN, NATALYA TAPIL'SKAYA

Contakts: Glushakov Ruslan Ivanovich Ph.D., S. M. Kirov Military Medical Academy, the department of obstetrics and gynecology, e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Acting via a cell surface receptor on integrin α vβ3, thyroid hormone is pro-angiogenic and pro-proliferating. Nongenomic mechanisms of actions of the thyroid hormones at αvβ3 include modulation of activities of intracellular messengers: mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol-3-kinase. Thyroid hormone may increase activity of factors that support neovascularization, cell motility and cell proliferation. There are clinical and epidemiological dates about impact induced hypothyroidism on the disease and survival in cancer patients in this review

Key words: nongenomic actions of the thyroid hormones, induced hypothyroidism

Прошин Сергей Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: psnjsn@rambler.ru

Тапильская Наталья Игоревна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных новообразований различных локализаций, в целом, выживаемость по целому ряду нозологических форм остается неудовлетворительной. Не вызывает сомнений прогностическое значение клинической стадии заболевания, однако в каждом конкретном случае корреляция между стадией заболевания и его исходом большей частью вероятностная, но не абсолютная. Существующие на сегодняшний день лабораторные и патоморфологические методы оценки степени риска течения и рецидива опухолевого процесса у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, низкоэффективны, недостаточны и в большинстве случаев способны констатировать некую степень риска без возможности лекарственной коррекции.

Негеномные эффекты тиреодных гормонов

В середине прошлого столетия гипотиреоз был обозначен как фактор риска развития некоторых злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы, что на несколько десятилетий стало неопровержимым тезисом клинической онкологии [9, 18, 26]. Однако на рубеже веков достижения молекулярной биологии поставили под сомнения многие существующие догмы экспериментальной и клинической онкологии. Продемонстрирована экспрессия рецепторов тиреоидных гомонов (ТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ) практически во всех тканях человеческого организма [1]. Определены различные изоформы ядерных рецепторов ТГ (α1, α2, β1) и фермента внутриклеточного метаболизма ТГ дейодиназы (3 изофомы), экспрессия которых является ткане- и органоспецифичной [23]. Стимуляция определенной изоформы рецепторов ТГ различается по конечному действию, достигая в некоторых случаях противоположных эффектов. Также дейодиназа 3 типа (DIO3) обеспечивает совершенно другой метаболизм ТГ внутри клетки: катализирует дейодинацию одного атома йода при переводе тироксина (Т 4) в отличие от DIO 1 и 2 типов не в 3,5,3'-трийодо-L-тиронин (Т3), а в обратный (реверсивный) Т 3. Эндометрий, плацента, фетальные ткани и органы женской репродуктивной системы являются единственными тканями, в которых в норме экспрессируются высокие уровни активности DIO3 [17]. В конце XX века были открыты и впоследствии изучены ненгеномные механизмы действия ТГ, начало которым дают рецепторы плазматических мембран для Т 3 и Т 4, расположенные на интегрине αVβ3. Данный интегрин экспрессируется на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эпителия и эндотелия, обеспечивая взаимодействие между клетками, а также лейкоцитов с биологическими поверхностями, таким образом, представая в виде интегратора, образующего мост между внутриклеточным актиновым скелетом и микроокружением внеклеточного матрикса [29].

Проонкогенные механизмы действия тиреоидных гормонов

Негеномные механизмы действия ТГ впервые описаны Davis с соавторами [12]. Они включают активацию тиреоидными гормонами через клеточную поверхность активацию митоген-активируемой протеин-киназы (MAPK), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и се-

рин-треониновой киназы (Src-киназы), тем самым способствуют ангиогенезу [11], клеточной пролиферации [10] и миграции клеток [15]. Активация МАРК-зависимых путей трансдукции сопровождается последующим фосфорилированием специфических сериновых протеаз нуклеопротеинов. Например, фосфорилирование серина (Ser-142) в β1-изоформе рецептора ТГ приводит к сбрасыванию корепрессорных белков и связыванию с коактиваторами, что изменяет транскрипционную активность (дерепрессию) рецептора [8]. Немаловажным для гормонально-зависимых процессов является способность ТГ при воздействии ТГ на клеточную мембрану через специфическое фосфорилирование серина (Ser-118) активировать α-изоформу рецептора к эстрогену (ERα) в отсутствие специфического лиганда (эстрогенов) [33].

Одним из конечных внутриклеточных эффектов негеномного действия ТГ является активация транскрипции специфических генов, таких как ZAKI-4 [6] и 1α-изоформы индуцированного гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor, HIF-1α). Ген ZAKI-4 является важным регулятором клеточного роста, метаболизма и выживания, ген HIF-1α, являясь ключевым медиатором клеточного гомеостаза кислорода, контролирует передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие, так и взаимодействие клетка – субстрат [32].

ТГ, особенно в избыточных концентрациях, обладают мощным проангиогенным эффектом: вызывают формирование новых сосудов, активируют синтез тубулина в эндотелиоцитах микрососудов, способствуют активации транскрипции гена фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) [12].

Миграция клеток является патогенетическим механизмом опухолевой прогрессии, причем роль ТГ в данном процессе немаловажна. Активность полимеризации актинового цитоскелета, обеспечивающего миграционную способность клетки, является тиреоид-зависимым процессом [4, 31]. Количество актиновых нитей положительно коррелирует со способностью клетки связываться с сопровождающими молекулами клеточной поверхности и образовывать клеточные контакты. Следует отметить, что многие запрограммированные процессы миграции клеток в эмбриогенезе задерживаются или полностью отсутствуют при гипотиреоидном состоянии [15].

Провоспалительное действие тиреоидных гормонов

Установлено, что Т3 в дозозависимой манере стимулируют экспрессию тканеспецифичных провоспалительных генов: циклооксигеназы 2 типа (COX2), матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММП9), 11β-стероиддегидрогиназы (11 βHSD1) в клетках мезотелия яичников, фибриногена, тканевого активатора плазминогена при сверхэкспрессии TRα в гепатоцитах [30]; гаптоглобина, орозомукоида и интерлейкина в фибробластах кожи человека [21]; липополисахарид-связывающего протеина и рецептора липополисахарида в адипоцитах человека [34]. Учитывая провоспалительную особенность действия ТГ предполагается, что хронический гипертиреоз может способствовать возникновению хронической неактивной воспалительной реакции, которая делает клетки более восприимчивыми к малигнизации [3].

Что касается активации ТГ матриксных металлопротеиназ, то данные ферменты в здоровых растущих и регенерирующих тканях играют ведущую роль в ангиогенезе, растворяя стромальные элементы, они тем самым прокладывает путь для растущих капилляров. Сверхэкспрессия матриксных металлопротеиназ, отмечающаяся при опухолевом процессе, обеспечивает ангиогенез и в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту [35].

Роль индуцированного гипотиреоза при специфическом противоопухолевом лечении

Особенности эмбрионального развития щитовидной железы (ЩЖ) делают ее уязвимой в отношении множества инфекционных и ятрогенных (медикаментозных) агентов, что проявв-

ляется в индукции аутоиммунного тиреоидита, сопровождающегося деструкцией структурных элементов ЩЖ, снижением эндокринной функции и неизбежным исходом в гипотиреоз. Индукция аутоиммунного тиреоидита с последующим исходом в гипотиреоз один из наиболее частых эффектов иммуностимуляторов и –модуляторов, в частности интерлейкина-2 (ИЛ-2). Противоопухолевая терапия ингибиторами тирозин-киназы также часто приводит к снижению функции ЩЖ: от 14 до 85% по данным разных авторов [5, 20]. Клинические эффекты от влияния иммунотерапии ИЛ-2 и интерферона-2α на функцию ЩЖ были продемонстрированы еще в 1990 году на небольшой группе больных почечноклеточным раком и меланомой (n=13) [24]. В данном наблюдении автор указал, что у 6 пациентов с индуцированным нарушением функции ЩЖ получен ответ на лечение в виде стабилизации заболевания или частичного ответа, а также отмечался более длительный безрецидивный период и общая выживаемость у пациентов с гипотиреозом. В подобном клиническом наблюдении 15 онкологических больных, получающих иммунотерапию ИЛ-2 и LAK (lymphokine-activated killer cells), у 5 из 7 пациентов с индуцированным гипотиреозом была достигнута полная (n=1) или частичная (n=4) ремиссия [36]. Ретроспективный анализ, выполненный Nelson et al. (2006) на 155 больных первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, диагностированном в период с 1989 по 1997 гг. (Кливленд, Огайо, США), продемонстрировали, что тиреоидный статус коррелирует с исходами лечения [22]. У 75 пациентов с индуцированным или имеющимся до лечения лабораторно подтвержденным гипотиреозом имели большую продолжительность безрецидивного периода и лучшую выживаемость, а также более низкий риск развития рецидива (ОР 0,49; 95% ДИ 0,28–0,88, p=0,02), а также смерти от злокачественного новообразования (ОР 0,30; 95% ДИ 0,17–0,52, p<0,001). Положительная корреляция между сунитиниб-индуцированным гипотиреозом и положительным эффектом от лечения у больных почечноклеточным раком. После лечения данным ингибитором тирозин-киназы у 28 из 40 пациентов (70%) выявлен индуцированный гипотиреоз и только 13 пациентов получали заместительную гормональную терапию тироксином. Продемонстрировано достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (10,3 и 3,6 месяцев) и общей выживаемости (18,2 и 6,6 месяцев) достоверно у гипотиреоидных и эутиреоидных пациентов соответственно [37]. В австралийском исследовании, выполненном с 2006 по 2008 гг., у 30 (36,1%) из 87 пациентов в возрасте от 44 до 86 лет, получавших ингибиторы тиррозин-киназы (сунитиниб и сорафениб) по поводу метастатического рака почки, через 2 месяца после начала противоопухолевой терапии выявлен индуцированный гипотиреоз. Также нарушение функции ЩЖ отмечалось у 5 (6,1%) пациентов до начала лечения. К моменту оценки результатов лечения гипотиреоз, в том числе и субклинический (при уровне ТТГ более 3,77 μM/mL), диагностирован у 53 пациентов (32 из группы сунитиниба, 21 из группы сорафениба). Уровень объективных ответов (по критериям RECIST) был достоверно выше в гипотиреоидной группе по сравнению с эутиреоидной (28,3% и 3,3% соответственно, p<0,001). Многоступенчатый анализ и ранжирование по времени развития индуцированного гипотиреоза продемонстрировал, что медиана времени без прогрессирования была также выше в гипотиреоидной группе по сравнению с эутиреоидной: 17,0 и 10,4 месяцев соответственно (p<0,29) в группе больных, где гипотиреоз развился во время лечения, и 17,0 и 10,8 месяцев соответственно (p<0,65) во всей гипотиреоидной группе. Медиана общей выживаемости в эутиреоидной группе составила 13,9 месяцев, в гипотиреоидной группе в момент публикации данных – не достигнута. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что уровень ТТГ может быть достоверным прогностическим маркером последующего течения заболевания и ответа на лечение ингибиторами тирозин-киназы [28]. Также у пациентов с метастатическом раком почки, получавших лечение ингибиторами тирозин-киназы (сунитиниб и сорафениб), гипотиреоидная подгруппа (n=66) демонстрировала более высокий уровень объективного ответа на лечение (49,2%) и более высокие значения медианы времени до прогрессирования в сравнении с эутиреоидной группой: 16 и 6 месяцев (p=0,032) соответственно [25].

Некоторый ответ на вопрос о необходимости медикаментозной коррекции гипотиреоза

у онкологических больных предоставляется в исследовании Sabatier et al. Это проспективное исследование, в котором принимали участие 102 больных раком почки с неизмененной функцией ЩЖ в момент начала лечения, впоследствии получавших 6-ти месячный курс сунитиниба. После окончания лечения у 54 пациентов (65%) отмечалась дисфункция ЩЖ. 95% пациентов с повышением ТТГ получали тироксин в индивидуально подобранной стартовой дозе, при этом медиана времени до прогрессирования достоверно не отличалась: 18,9 месяцев и 15,9 для гипотиреоидной и эутиреоидной групп (p=0,94) соответственно [27].

В 2003 году Hercbergs с соавторами сообщили, что индуцированный гипотиреоз легкой степени путем нарушения гормонообразования, полученного введением пропилтиоурацила, в сочетании со стандарнтным противоопухолевым лечением приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию [16]. В дальнейшем данное исследование, выполненное в США, было воспроизведено в Израиле с получением схожих результатов. Медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно выше в гипотиреоидной группе (5,0 и 2,7 месяца соответственно, p=0,002), а 6-месячные показатели времени без прогрессирования составили 33% и 0% в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [19]. Ashur-Fabian O. с коллегами представили клинический случай полного ответа мультиформной глиобластомы высокой степени злокачественности после индукции гипотиреоза путем перорального применения пропилтиоурацила в дозе 600 мг в день в сочетании с противоопухолевым лекарственным лечением: безрецидивный период после первой линии химиотерапии составил 2,5 года, выживаемость 4,5 года [2].

Выводы и контраверсии

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических данных о проонкогенных свойствах тиреоидных гормонов, опосредованных за счет негеномных эффектов. Также имеется ряд исследований, подтверждающих, что тиреоидный статус у больных со злокачественными новообразованиями является независимым прогностическим фактором ответа на лечение и риск развития рецидива.

Однако, учитывая значимую роль йодотиронинов в нейрогенезе и метаболизме нейральных тканей, даже субклиническая недостаточность эндокринной функции ЩЖ является фактором риска развития нервно-психических заболеваний. В настоящее время получено достаточно клинических и эпидемиологических данных того, что субклинический гипотиреоз является фактором риска развития и прогрессирования депрессии и других биполярных расстройств личности [7, 13]. Поэтому вопрос качества жизни онкологических больных с нарушением функции ЩЖ в настоящее время открыт. С другой стороны, гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся кардиоваскулярных заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции [14]. В настоящее время практически нет исследований, оценивающих влияние тиреоидного статуса на пятилетнюю выживаемость онкологических больных, поэтому, возможно, при последующей оценке влияния уровня гормонов ЩЖ на выживаемость онкологических больных мы получим «перекачивание причин смерти» за счет увеличения смертности от кардиоваскулярных заболеваний.

Литература

1. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlson I. B. et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue // Reprod. Biomed. Online. 2009; 18 (3): 337–347.
2. Ashur-Fabian O., Blumenthal D. T., Bakon M. et al. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature // Anticancer Drugs. 2013; 24 (3): 315–23.
3. Balkwill F., Charles K. A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease // Cancer Cell. 2005; 7: 211–217.

4. Billon N., Terrinoni A., Jolicoeur C. et al. Roles for p53 and p73 during oligodendrocyte development // Development. 2004; 131: 1211–20.
5. Brown R. L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management // Target Oncol. 2011; 6 (4): 217–26.
6. Cao X., Kambe F., Moeller L. C. et al. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts // Mol. Endocrinol. 2005; 19 (1): 102–112.
7. Carvalho A. F., Dimellis D., Gonda X. et al. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review // J Clin Psychiatry. 2014; 75 (6): e578–86.
8. Cohen K., Ellis M., Khoury S. et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via $\alpha v\beta 3$ integrin // Mol. Cancer Res. 2011; 9 (10): 1385–94.
9. Crile G. Jr. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth // Cancer. 1957; 10 (6): 1119–37.
10. Davis F. B., Tang H. Y., Shih A. et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells // Cancer Res. 2006; 66 (14): 7270–7275.
11. Davis F. B., Mousa S. A., O'Connor L. et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface // Circ. Res. 2004; 94 (11): 1500–1506.
12. Davis P. J., Lin H. Y., Tang H. Y. et al. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone // Thyroid. 2013; 23 (12): 1503–9.
13. Demartini B., Ranieri R., Masu A. et al. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study // J Nerv Ment Dis. 2014; 202 (8): 603–7.
14. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function // Front Horm Res. 2014; 43: 45–56.
15. Farwell A. P., Dubord–Tomasetti S.A., Pietrzykowski A. Z., Leonard J. L. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3»,5'-triiodothyronine // Brain Res. Dev. Brain Res. 2005; 154 (11): 121–135.
16. Hercbergs A. A., Suh J. H., Lee S. et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study // Anticancer Res. 2003; 23 (1B): 617–626.
17. Huang S. A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans // Thyroid.– 2005; 15 (8): 875–881.
18. Humphrey L. J., Swerdlow M. The relationship of breast disease to thyroid disease // Cancer. 1964; 17: 1170–3.
19. Linetsky E., Hercbergs A. A., Dotan S. et al. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas // Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology: Edinburgh, U.K. 2005: 318.
20. Lodish M. B., Stratakis C. A. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors // Endocr Relat Cancer. 2010; 17 (3): R233–44.
21. Moeller L. C., Dumitrescu A. M., Walker R. L. et al. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005: 90 (2): 936–943.
22. Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 132 (10): 1041–6.
23. Rae M. T., Gubbay O., Kostogiannou A. et al. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007.; 92 (1): 322–327.
24. Reid I., Sharpe I., McDevitt J. et al. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin-2 and interferon-2 alpha // Br J Cancer. 1991; 64 (5): 915–8.
25. Riesenbeck L. M., Bierer S., Hoffmeister I. et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib // World J Urol. 2011; 29 (6): 807–13.
26. Russfield A. B. Histology of the human hypophysis in thyroid disease-hypothyroidism, hyperthyroidism, and cancer // J Clin Endocrinol Metab. 1955; 15 (11): 1393–408.
27. Sabatier R., Eymard J. C., Walz J. et al. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? // Ann Oncol. 2012; 23 (3): 714–21.
28. Schmidinger M., Vogl U. M., Bojic M. et al. Hypothyroidism in patients with renal cell

carcinoma: blessing or curse? // Cancer. 2011; 117 (3): 534–44.
29. Schwartz M. A. Integrin signaling revisited // Trends Cell Biol. 2001; 11: 466–470.
30. Shih C., Chen S., Yen C. et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins // Endocrinology. 2004; 145: 2804–2814.
31. Siegrist-Kaiser C.A., Juge-Aubry C., Tranter M. P. et al. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel extranuclear action of thyroid hormone // J. Biol. Chem. 1990; 265: 5296–5302.
32. Smith T. G., Roblins P. A., Ratelife P. J. The human side of hypoxia-inducible factor // Brit. J. Haemot. 2008; 141: 325–334.
33. Tang H. Y., Lin H. Y., Zhang S. et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor // Endocrinology. 2004; 145: 3265–3272.
34. Viguerie N., Millet L., Avizou S. et al. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 630–634.
35. Wang X., Page-McCaw A. A matrix metalloproteinase mediates long-distance attenuation of stem cell proliferation // J Cell Biol. 2014; 206 (7): 923–36.
36. Weijl N. I., Van der Harst D., Brand A. et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment // J Clin Oncol. 1993; 11 (7): 1376–83.
37. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC) // ASCO Meeting Abstracts 5126, 2008.

References

1. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlson I. B. et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue // Reprod. Biomed. Online. 2009; 18 (3): 337–347.
2. Ashur-Fabian O., Blumenthal D. T., Bakon M. et al. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature // Anticancer Drugs. 2013; 24 (3): 315–23.
3. Balkwill F., Charles K. A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease // Cancer Cell. 2005; 7: 211–217.
4. Billon N., Terrinoni A., Jolicoeur C. et al. Roles for p53 and p73 during oligodendrocyte development // Development. 2004; 131: 1211–20.
5. Brown R. L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management // Target Oncol. 2011; 6 (4): 217–26.
6. Cao X., Kambe F., Moeller L. C. et al. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts // Mol. Endocrinol. 2005; 19 (1): 102–112.
7. Carvalho A. F., Dimellis D., Gonda X. et al. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review // J Clin Psychiatry. 2014; 75 (6): e578–86.
8. Cohen K., Ellis M., Khoury S. et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via $\alpha v\beta 3$ integrin // Mol. Cancer Res. 2011; 9 (10): 1385–94.
9. Crile G. Jr. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth // Cancer. 1957; 10 (6): 1119–37.
10. Davis F. B., Tang H. Y., Shih A. et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells // Cancer Res. 2006; 66 (14): 7270–7275.
11. Davis F. B., Mousa S. A., O'Connor L. et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface // Circ. Res. 2004; 94 (11): 1500–1506.
12. Davis P. J., Lin H. Y., Tang H. Y. et al. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone // Thyroid. 2013; 23 (12): 1503–9.
13. Demartini B., Ranieri R., Masu A. et al. Depressive symptoms and major depressive disorder in

patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study // J Nerv Ment Dis. 2014; 202 (8): 603–7.
14. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function // Front Horm Res. 2014; 43: 45–56.
15. Farwell A. P., Dubord–Tomasetti S.A., Pietrzykowski A. Z., Leonard J. L. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3»,5'-triiodothyronine // Brain Res. Dev. Brain Res. 2005; 154 (11): 121–135.
16. Hercbergs A. A., Suh J. H., Lee S. et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study // Anticancer Res. 2003; 23 (1B): 617–626.
17. Huang S. A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans // Thyroid.– 2005; 15 (8): 875–881.
18. Humphrey L. J., Swerdlow M. The relationship of breast disease to thyroid disease // Cancer. 1964; 17: 1170–3.
19. Linetsky E., Hercbergs A. A., Dotan S. et al. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas // Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology: Edinburgh, U.K. 2005: 318.
20. Lodish M. B., Stratakis C. A. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors // Endocr Relat Cancer. 2010; 17 (3): R233–44.
21. Moeller L. C., Dumitrescu A. M., Walker R. L. et al. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005: 90 (2): 936–943.
22. Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 132 (10): 1041–6.
23. Rae M. T., Gubbay O., Kostogiannou A. et al. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007.; 92 (1): 322–327.
24. Reid I., Sharpe I., McDevitt J. et al. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin-2 and interferon-2 alpha // Br J Cancer. 1991; 64 (5): 915–8.
25. Riesenbeck L. M., Bierer S., Hoffmeister I. et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib // World J Urol. 2011; 29 (6): 807–13.
26. Russfield A. B. Histology of the human hypophysis in thyroid disease-hypothyroidism, hyperthyroidism, and cancer // J Clin Endocrinol Metab. 1955; 15 (11): 1393–408.
27. Sabatier R., Eymard J. C., Walz J. et al. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? // Ann Oncol. 2012; 23 (3): 714–21.
28. Schmidinger M., Vogl U. M., Bojic M. et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? // Cancer. 2011; 117 (3): 534–44.
29. Schwartz M. A. Integrin signaling revisited // Trends Cell Biol. 2001; 11: 466–470.
30. Shih C., Chen S., Yen C. et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins // Endocrinology. 2004; 145: 2804–2814.
31. Siegrist-Kaiser C.A., Juge-Aubry C., Tranter M. P. et al. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel extranuclear action of thyroid hormone // J. Biol. Chem. 1990; 265: 5296–5302.
32. Smith T. G., Roblins P. A., Ratelife P. J. The human side of hypoxia-inducible factor // Brit. J. Haemot. 2008; 141: 325–334.
33. Tang H. Y., Lin H. Y., Zhang S. et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor // Endocrinology. 2004; 145: 3265–3272.
34. Viguerie N., Millet L., Avizou S. et al. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 630–634.
35. Wang X., Page-McCaw A. A matrix metalloproteinase mediates long-distance attenuation of stem cell proliferation // J Cell Biol. 2014; 206 (7): 923–36.
36. Weijl N. I., Van der Harst D., Brand A. et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment // J Clin Oncol. 1993; 11 (7): 1376–83.
37. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC) // ASCO Meeting Abstracts 5126, 2008.

Иммунотерапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы и перспективные направления

Immunotherapy for malignant gliomas: current status and perspective

Цитирование: Borisov K. E., Sakaeva D. D. Immunotherapy of malignant gliomas: current status and future directions. Malignant Tumours 2015; 2

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2

БОРИСОВ К. Е., САКАЕВА Д. Д.

Несмотря на агрессивное мультимодальное лечение прогноз при злокачественных глиомах остается плохим. Низкая эффективность традиционной цитостатической терапии вынуждает искать альтернативные подходы к лечению. В данном обзоре рассматриваются вопросы активной иммунотерапии с помощью противоопухолевых вакцин и адоптивной клеточной терапии. Вакцинотерапия может осуществляться с использованием опухолевых лизатов или отдельных пептидов или мРНК. Для улучшения иммуногенности вакцины используются дендритные клетки и различные иммуноадъюванты. При использовании лизатной вакцины при вновь выявленной мультиформной глиобластоме медиана выживаемости без прогрессирования составляет 9,5–18 месяцев, а медиана общей выживаемости 16,25–35,9 месяца, что значительно выше, чем в историческом контроле. Среди пептидных вакцин изучаются вакцины к WT-1, сурвивину, мутированному варианту изоцитратдегидрогеназы (IDHR132H), мутированному варианту рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII). Перспективными представляются методы вакцинотерапии против антигенов стволовых клеток глиом, цитомегаловирусных антигенов. Активно изучается возможность интеграции иммунотерапии в существующие стандарты лечения, а также комбинация нескольких иммунотерапевтических стратегий.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, иммунотерапия, вакцины, дендритные клетки

Контактная информация:

Борисов Константин Евгеньевич – к.м.н., врач-онколог ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа, e-mail: konstantin9671@rambler.ru

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., заместитель главного врача по химиотерапии, ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа

KONSTANTIN BORISOV, DINA SAKAEVA

Despite aggressive multimodal treatment prognosis for malignant gliomas remains poor. The low efficiency of conventional cytostatic therapy forced to look for alternative approaches to treatment. This review deals with active immunotherapy using tumor vaccines and adoptive cell therapy. Vaccinotherapy may be carried out using tumor lysates or individual peptides, or mRNA. To improve the immunogenicity of vaccines dendritic cells and various immunoadjuvants are widely used. When using lysate vaccine in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme median progression-free survival is 9,5–18 months, and median overall survival is 16,25–35,9 months, significantly more than the historical control. Peptide vaccines to WT-1, survivin, mutated isocitrate dehydrogenase (IDHR132H), mutated epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) are under investigation. Promising are the methods of vaccinotherapy against glioma stem cells antigens, cytomegalovirus antigens. The possibility of integration of immunotherapy in the existing treatment standards, as well as a combination of several immunotherapeutic strategies, has been studied extensively.

Key words: malignant gliomas, immunotherapy, vaccines, dendritic cells

Contakts: Borisov K.E., Republican Clinical Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, e-mail: konstantin9671@rambler.ru

Прогноз при злокачественных глиомах (ЗГ) остается плохим, несмотря на агрессивную мультимодальную терапию. Стандартное лечение, включающее максимально возможное хирургическое удаление опухоли с последующим химиолучевым лечением (ХЛЛ) и адъювантной терапией темозоломидом, обеспечило двухлетнюю выживаемость лишь у четверти пациентов [1]. Добавление бевацизумаба к стандартному лечению привело к увеличению на 4 месяца выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не отразилось на общей выживаемости (ОВ) [2]. Изучение многочисленных цитостатических препаратов показало их низкую эффективность при опухолях мозга, в результате чего спектр препаратов, официально разрешенных для лечения ЗГ, ограничивается винкристином, прокарбазином, препаратами нитрозомочевины, темозоломидом и бевацизумабом. Низкая эффективность традиционной цитостатической терапии вынуждает искать альтернативные подходы к лечению данной патологии. В последние годы, на фоне новых открытий в биологии неоплазий, возродился интерес к иммунотерапии опухолей центральной нервной системы (ЦНС).

Иммунотерапию можно разделить на 4 главных категории. Активная иммунотерапия подразумевает прямую сенсибилизацию иммунной системы к тумор-ассоциированным антигенам (ТАА), что достигается применением вакцин. Пассивная иммунотерапия использует готовые иммуноэффекторные молекулы, такие как антитела к тем или иным опухолевым антигенам без прямой активации иммунной системы. Адоптивная иммунотерапевтическая стратегия использует аутологичные иммунные клетки, которые приобретают тумороцидные свойства ex vivo после обработки опухолевыми антигенами или путем генной инженерии. И наконец, иммуномодулирующие терапевтические стратегии имеют целью увеличить общую реактивность организма путем активации иммуностимулирующих молекул или блокирования ингибирующих цитокинов. В данном обзоре речь пойдет об активной иммунотерапии с помощью противоопухолевых вакцин и об адоптивной Т-клеточной терапии.

Активная иммунотерапия. Общие вопросы

Интерес к активной иммунотерапии основан на открытии большого количества потенциально иммунореактивных ТАА. В обзоре Национального Института Рака США [3] приводятся данные о 75 наиболее распространенных опухолевых антигенах, которые были проанализированы по девяти параметрам: терапевтическая функция, иммуногенность, участие в туморогенезе, специфичность, уровень экспрессии и процент антиген-позитивных клеток в опухоли, наличие экспрессии на опухолевых стволовых клетках, доля пациентов с антиген-позитивными опухолями, число антигенных эпитопов, клеточная локализация. В результате 46 опухолевых антигенов подтвердили свою высокую иммуногенность в клинических исследованиях, а для 20 была доказана их терапевтическая значимость. В отношении лечения ЗГ упоминается о 47 антигенах, которые могут быть потенциальными мишенями терапии [4].

Схематично противоопухолевый иммунный ответ представляется следующим образом: антигены опухолевых клеток распознаются как чужеродные и захватываются антиген-презентирующими клетками (АПК – дендритными клетками и макрофагами) путем фагоцитоза или рецептор-опосредованного эндоцитоза. Затем АПК частично деградируют антигены, процессируют их и презентируют на своей поверхности в комплексе с протеинами I или II класса главного комплекса гистосовместимости (МСН – major histocompatibility complex). Только в таком виде антигены могут быть распознаны Т-лимфоцитами. АПК мигрируют через лимфатические сосуды в лимфатические узлы, где представляют опухолевые пептиды Т-лимфоцитам, которые, в свою очередь, являются основными эффекторными клетками, ответственными за распознавание и уничтожение атипичных клеток, а также за хранение антигенной информации о клетках опухоли. Для полной активации иммунного ответа Т-клетки должны получить два стимулирующих сигнала: один через Т-клеточные рецепторы (ТКР) и другой через костимулирующий рецептор CD28, с которым связываются костимулирующие молекулы CD80 (B7–1) и CD86

(B7–2), экспрессирующиеся на поверхности АПК. Нарушение какого-либо из этих звеньев приводит к Т-клеточной анергии. Долгое время было неясно, применим ли этот механизм для опухолей, развивающихся в ЦНС, то есть в органе, в котором четко не определено присутствие АПК, отсутствуют лимфатические пути, а проникновение иммунных клеток регулируется гематоэнцефалическим барьером. Однако в последнее время накопилось достаточно данных, подтверждающих релевантность данной модели и для опухолей мозга.

Хотя опухолевые клетки несут большое количество ТАА, тем не менее они не вызывают иммунного ответа цитотоксических Т-лимфоцитов in vivo. Объяснение данного феномена заключается в недостаточности антигенной презентации и отсутствии костимулирующих молекул для праймирования Т-лимфоцитов, что связано с общей и локальной иммуносупрессией, характерной для злокачественных опухолей в целом и ЗГ в частности. В этой связи, для облегчения иммунопрезентации наиболее часто используются вакцины на основе дендритных клеток (ДК), которые имеют моноцитарное происхождение и являются наиболее активными АПК [5]. ДК, нагруженные опухолевыми антигенами, эффективно представляют их Т-лимфоцитам, вызывая иммунный ответ. В ряде случаев ДК обрабатываются in vitro цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α (TNFα), интерлейкин-6 (IL-6), IL-1β, простагландин Е 2 (PgE2), с целью их созревания и улучшения антигенпрезентирующих свойств. Было показано, что пациенты, получавшие вакцины на основе зрелых ДК, имели лучшие показатели выживаемости. Кроме того, выживаемость пациентов повышалась при одновременном интрадермальном и интратуморальном введении вакцины [6].

Ряд веществ способствуют дифференцировке и созреванию ДК, а также облегчают презентацию опухолевых антигенов [7], поэтому их добавляют в качестве адъювантов к вакцинам. Агонисты толл-рецепторов (TLR – toll-like receptor), такие как имиквимод (агонист TLR-7), CpG ODN (агонист TLR-9) или poly-ICLC (агонист TLR-3), повышают активацию ДК и Т-клеточную противоопухолевую иммунореактивность [8–10]. Данные о синергизме вакцин и агонистов TLR способствовали их широкому включению в текущие клинические исследования (NCT01204684, NCT01808820, NCT01792505 и другие). Правда, недавно появились сведения об участии TLR-9 в функционировании стволовых клеток глиомы (СКГ) [11], что делает необходимым прояснение вопроса о целесообразности использования агонистов TLR-9. KLH (keyhole limpet hemocyanin) – протеин, выделенный из гемолимфы моллюска *Megatura crenulata*, повышает как клеточный, так и гуморальный иммунитет [12], а кроме того является удобным переносчиком антигенов, в связи с чем также был использован для создания вакцин, например CDX-110. GM–CSF использовался для повышения иммуногенности вакцин, поскольку была показана его способность стимулировать созревание ДК [13]. Однако GM–CSF повышает иммунный ответ только при использовании в малых дозах, в то время как в высоких дозах он обладает иммуносупрессивными свойствами [14].

Оценка эффекта иммунотерапии базируется на повышении уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа, а также качественной и количественной оценке Т-клеточной активности. Чаще всего используется методика ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot), позволяющая определить тип продуцируемого Т-клетками вещества (обычно интерферон γ) и число активированных клеток [15].

Основными двумя методиками активной иммунотерапии является использование в качестве антигена для получения вакцины либо опухолевых лизатов (или определенных пептидов, полученных из опухолевых лизатов), либо синтетических антигенных пептидов. Преимущества и недостатки есть у каждой методики. Достоинствами вакцинотерапии с использованием опухолевых лизатов является возможность изготовления индивидуальной вакцины для каждого пациента и одновременное воздействие на множество опухолевых антигенов. Однако в данном случае невозможно оценить значимость конкретных антигенов, что существенно ограничивает возможности оптимизации композиции, дозирования и режима введения вакцины. Недостатками также являются необходимость получения хирургическим путем достаточно большого количества опухо-

левой ткани, задержка лечения на несколько недель, необходимых для генерации вакцины, возможная перегрузка иммунной системы из-за большого количества антигенов, и возможность аутоиммунных реакций в случае контаминации используемых для приготовления вакцины образцов опухоли здоровыми клетками или в случае иммунного ответа на антигены, общие для опухолевых и нормальных клеток. Справедливости ради надо отметить, что ряд клинических исследований, в которых использовались аутологичные ДК, нагруженные ex vivo антигенами из опухолевых лизатов и введенные больным подкожно, продемонстрировали приемлемость и безопасность данной методики [4]. Выраженных аутоиммунных реакций и аутоиммунного энцефалита не наблюдалось, а побочные эффекты, представленные, в основном, местными реакциями, лихорадкой и головной болью, были умеренными или слабыми. Почти во всех случаях для получения вакцины использовались аутологичные опухолевые клетки. Однако в определенных ситуациях, например при глиомах ствола мозга, когда очень затруднительно получить достаточное количество ткани опухоли, вакцину изготавливали из аллогенных клеточных линий (исследования NCT01400672, NCT02010606).

Вакцинотерапия с использованием опухолевых лизатов

Опубликованы результаты нескольких небольших исследований I–II фазы вакцинотерапии ДК с опухолевыми лизатами при ЗГ [6, 16–26]. В ранних исследованиях использовались пептиды, выделенные из опухолевых клеток, однако ввиду трудоемкости и длительности этого процесса, большинство последующих исследований были выполнены с использованием опухолевых лизатов. В большинстве исследований количество введенных ДК составляло от $1x10^6$ до $18x10^6$, реже $32–100x10^6$ с периодичностью 1 раз в 2 или 3 недели. Медиана ВБП при вновь выявленной мультиформной глиобластоме (МГБ) составляла от 9,5 до 18 месяцев, а медиана ОВ от 16,25 до 35,9 месяца, что существенно выше, чем 14,6 месяца в историческом контроле (Stupp et al. [1]). Наибольшая продолжительность жизни (почти 3 года) наблюдалась в исследовании Prins et al. [25], причем максимальный выигрыш в выживаемости имели пациенты с мезенхимальным молекулярно-генетическим подтипом МГБ, в то время как при пронейральной генной сигнатуре увеличения выживаемости от добавления вакцины к стандартному ХЛЛ не было отмечено. Также была отмечена наибольшая выгода от вакцинирования у больных с медленно прогрессирующими опухолями и при низкой экспрессии TGF-β2 [19]. Уровень продукции IFN-γ периферическими мононуклеарами коррелировал с общей выживаемостью и временем до прогрессирования [21].

Хотя исследования I–II фазы продемонстрировали обнадеживающие результаты, тем не менее эффективность вакцинотерапии при ЗГ должна быть подтверждена в крупных рандомизированных исследованиях. Cho et al. [27] провели небольшое сравнительное исследование у пациентов с вновь выявленной МГБ. У шестнадцати больных контрольной группы было проведено оперативное лечение с последующим стандартным ХЛЛ с темозоломидом, а 18 пациентов в дополнение к этому получали вакцинацию на основе ДК, нагруженных лизатом аутологичной опухоли. Медиана ОВ в группе вакцинации составила 31,9 месяца, в контрольной группе 15 месяцев ($p<0,002$), что подтверждает высокую эффективность адъювантной вакцинации. В настоящее время помимо многочисленных нерандомизированных исследований проводится два рандомизированных исследования II фазы (NCT01213407 и NCT01567202) и одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы (NCT00045968) вакцинотерапии на основе ДК (DCVax-Brain) при вновь выявленных ЗГ.

Что касается вакцинотерапии рецидивов ЗГ, то при них медиана ОВ составляла 9,6–17,9 месяца, хотя в одном исследовании I фазы, Yu et al. [17], включавшем всего 8 больных рецидивной МГБ, которые вакцинировались повышенным количеством ДК (до $100x10^6$ каждые 2 недели, всего 3 введения), приводятся фантастические результаты с ОВ, равной 133 неделям (или 30,6 месяцам). Тем не менее даже без учета этого исследования показатели ОВ при вакцинотерапии рецидивных МГБ существенно превосходили данные исторического контроля [28].

Альтернативой вакцинам на основе ДК может быть использование полученного из удаленной опухоли пептидного комплекса (HSPPC-96), состоящего из белка теплового шока массой 96 килодальтон (HSP-96) и связанных с ним шаперонных белков, многие из которых являются ТАА. HSPPC-96 взаимодействует с АПК через специфические рецепторы CD91. После связывания с рецептором пептидный комплекс интернализируется и шаперонные белки презентируются на поверхности АПК. Crane et al. [29] сообщил о лечении по данной методике 12 больных с рецидивами МГБ, которым была выполнена повторная резекция опухоли. У 11 из 12 пациентов отмечался иммунный ответ; медиана ОВ у них составила 47 недель (10,8 месяца). Bloch et al. [30] при лечении 41 больного рецидивной МГБ получил медиану ОВ 42,6 недели. Было показано, что исходная лимфопения неблагоприятно сказывается на выживаемости (HR: 4,0, p=0,012). Недавно было завершено аналогичное исследование при вновь выявленных МГБ (NCT00905060). Результаты ожидаются.

Пептидные вакцины

Применение опухолевых лизатов сопряжено с определенными ограничениями, о чем упоминалось выше. В связи с этим активно изучается возможность использования синтетических пептидов, аналогичных ТАА. Одним из первых ТАА, который был использован для вакцинирования, был WT-1 (Wilm's tumor protein-1). Частота экспрессии WT-1 повышается с увеличением злокачественности опухоли и ассоциируется с ухудшением выживаемости больных при диффузных астроцитомах, но не при МГБ [31]. В исследовании Izumoto et al. [32] у 2 из 21 пациента был достигнут объективный ответ, медиана ВБП составила 20 недель. Ингибитор апоптоза сурвивин способен вызывать выраженный иммунный ответ [33]. Пептидная вакцина SurVaxM на основе модифицированного эпитопа сурвивина изучается в исследовании NCT01250470. Недавно появились сообщения об использовании в качестве мишени для вакцинотерапии мутированного варианта изоцитратдегидрогеназы, в котором гистидин заменен на аргинин в 132 кодоне (IDHR132H). Будучи ранним событием в глиомагенезе, IDHR132H гомогенно экспрессируется на всех клетках опухоли с данной мутацией, но отсутствует на окружающих здоровых клетках, что наряду с высокой встречаемостью делает ее идеальным кандидатом для терапевтического воздействия. Применение соответствующей вакцины показало достоверное увеличение выживаемости подопытных животных [34].

В настоящее время активно изучаются (см. обзор Lowenstein et al. [35]) вакцины на основе EGFRvIII – мутантного варианта рецептора EGF, у которого утрачены 2–7 экзоны экстрацеллюлярного домена, что обеспечивает постоянную киназную активность рецептора. EGFRvIII встречается у 30–40% больных МГБ. Его прогностическая значимость до конца не определена [36], хотя преобладает мнение о негативном влиянии экспрессии EGFRvIII на прогноз [37]. Вакцина представляет собой пептид из 14 аминокислот, выделенный из туморспецифического мутированного сегмента рецептора EGF (PEP-3) и соединенный с белком-переносчиком KLH. Полученная вакцина PEP-3-KLH, также известная как CDX-110 или риндопепимут (Rindopepimut), показала впечатляющие результаты при лечении ЗГ. В доклинических исследованиях на мышиных интракраниальных ксенотрансплантатах МГБ медиана ОВ животных, леченных вакциной, превышала выживаемость животных контрольной группы на 173% [38]. Клиническое применение данной методики у больных впервые выявленной МГБ продемонстрировало ее безопасность и способность вызывать как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. В исследовании VICTORI, где PEP-3-KLH загружалась на ДК, медиана ВБП от момента вакцинации составила 6,8 месяца, медиана ОВ 18,7 месяца от начала вакцинации и 22,8 месяца от момента постановки диагноза [39]. В дальнейшем было проведено исследование II фазы ACTIVATE, в котором PEP-3-KLH использовалась самостоятельно без ДК. Иммунотерапия начиналась через 2 недели после операции, проводилась одновременно с ХЛЛ, сначала с двухнедельным интервалом (первые 3 введения), а затем ежемесячно до прогрессирования [40]. Это исследование подтвердило эффективность и безопасность применения вакцины и отсутствие тяжелых аутоиммунных реакций. Необходимо отметить, что пациенты

в данном исследовании не получали адъювантной ХТ темозоломидом, тем не менее медиана ВБП достигла 14,2 месяца против 6,3 месяца в контрольной группе, получавшей стандартное лечение (HR=2,4, p=0,013), а медиана ОВ повысилась до 26 месяцев по сравнению с 15 месяцами в группе контроля (HR=5,1, p=0,001). Побочные явления не превышали II степени тяжести и были представлены, в основном, местными реакциями. Развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа ассоциировалось с улучшением выживаемости. Так, у 43% больных наблюдалось образование специфических антител против EGFRvIII, и выживаемость таких больных достигла 47,7 месяца в сравнении с 22,8 месяца у больных без развития гуморального иммунитета. У 3 из 17 больных развились реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), и у них медиана выживаемости не была достигнута при сроках наблюдения 50 месяцев в сравнении с 23,1 месяца у пациентов, не имевших РГЗТ.

В другом исследовании II фазы ACT II [41] вакцинация проводилась ежемесячно в адъювантном режиме одновременно с темозоломидом. Медиана ВБП составила 15,2 месяца, медиана ОВ 23,6 месяца. Общая переносимость была удовлетворительной. Несмотря на индуцированную темозоломидом лимфопению у всех больных развился гуморальный иммунный ответ, то есть химиотерапия не препятствовала проведению вакцинотерапии [42]. В аналогичном более крупном (65 рекрутированных пациентов) исследовании ACT III медиана ОВ составила 21,8 месяца [43]. В настоящее время продолжается изучение вакцины в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ACT IV (NCT01480479) у пациентов с впервые выявленными МГБ.

Анализ результатов лечения глиобластом с помощью Rindopepimut показал, что при развитии рецидива у 82% больных в ткани опухоли не определялась экспрессия EGFRvIII, то есть имело место явление иммунноредактирования [44], когда при эрадикации EGFRvIII-позитивного клона начинался рост EGFRvIII-негативных клонов, что неизбежно вело к рецидиву болезни [40, 42]. С целью избежать такого исхода лечения были предприняты попытки создания поливалентной вакцины на основе синтетических пептидов, аналогичных ТАА.

Okada et al. [45] изучили у больных с рецидивами ЗГ вакцину на основе дендритных клеток, нагруженных одновременно несколькими ТАА (эфрин А2, рецептор α2 IL-13 (IL-13Rα2), YKL-40, gp100). Вакцина назначалась путем инъекции в лимфатические узлы. Одновременно назначался агонист TLR-3 poly-ICLC. Несмотря на то, что больные до этого получали несколько линий терапии, у 58% наблюдалось развитие иммунного ответа с повышением сывороточных уровней интерферона-α, CXCL-10, IL-15, MCP-1 и MIP-1β. В ткани опухоли отмечалось повышение уровня CXCL-10 – ключевого хемокина, отвечающего за миграцию в опухоль цитотоксичных $CD8^+$ Т-лимфоцитов. 41% больных оставались свободными от прогрессирования более 1 года. Двое из 22 пациентов достигли полной ремиссии. В настоящее время проводится несколько пилотных исследований данной вакцины при рецидивах диффузных астроцитом grade II (NCT00795457, NCT00874861) и при ЗГ у детей (NCT001130077).

Phuphanich et al. [46] сообщили о результатах исследования вакцины ICT-107 с использованием аутологичных ДК, несущих 6 ТАА (HER2, TRP-2, gp100, MAGE-1, IL13Rα2, AIM-2), которые экспрессируются на клетках глиомы и особенно на СКГ. У всех пациентов наблюдалась экспрессия по крайней мере 3 антигенов из шести, а у 75% пациентов – экспрессия всех шести ТАА. Иммунный ответ, который определялся по увеличению в 1,5 раза продукции интерферона-γ $CD8^+$ клетками, был отмечен у 33% больных. Среди пациентов с вновь выявленной МГБ медиана ВБП составила 16,9 месяца, медиана ОВ – 38,4 месяца. У больных, которым впоследствии по поводу рецидива была выполнена повторная резекция опухоли, было обнаружено отсутствие или снижение экспрессии CD133 – маркера СКГ, что подтверждает влияние вакцинации на активность СКГ. Недавно закончилось плацебо-контролируемое рандомизированное исследование IIb фазы (NCT01280552), в котором данная вакцина оценивалась в сочетании со стандартным ХЛЛ с темозоломидом.

Yajima et al. [47] изучили возможность персонального подбора антигенного состава вакцины, исходя из реактивности мононуклеаров периферической крови пациента на тот или иной

антиген. 25 пациентов с рецидивами ЗГ и относящиеся к серотипам HLA-A2 или HLA-A24 сначала получали вакцинирование эмульсией, содержащей 25 пептидов и Montanide ISA51 в качестве адъюванта. Затем отбиралось 4 наиболее иммуногенных пептида для последующей вакцинации. Пациенты (n=21), получившие, по крайней мере, 6 введений вакцины, были включены в анализ эффективности лечения. Наблюдалось 5 (23,8%) объективных ответов в виде частичного регресса опухоли. Среди пациентов с МГБ медиана ОВ от даты первой операции составила 20,5±2,8 месяца, однолетняя ОВ – 82,3%, двухлетняя ОВ – 41,1%.

Terasaki [48] сообщил результаты исследования I фазы, в котором оценивалась методика назначения индивидуально подобранной вакцины (без использования ДК) при темозоломид-резистентных МГБ. Из 14 антигенов для иммунизации отбиралось максимум 4. Рекомендованная доза составила 3 мг на 1 пептид. Шестимесячная ВБП наблюдалась у 16,7% больных, медиана ВБП составила 2,3 месяца, медиана ОВ – 10,6 месяца.

Dutoit et al. [49] из 3686 опухолевых пептидов, полученных из 32 образцов глиобластомы, выбрали 11, которые отвечали следующим критериям: 1) высокий уровень экспрессии мРНК в опухоли по сравнению с нормальными тканями, 2) экспрессия не менее чем в 70% образцов опухолей, 3) онкогенные функции соответствующих протеинов, 4) иммуногенность у здоровых доноров. В настоящее время данная вакцина (IMA-950) изучается в нескольких клинических исследованиях (NCT01222221, NCT01403285, NCT01920191) в комбинациях с GM–CSF, циклофосфамидом и имиквимодом.

Другие направления вакцинотерапии

Особенно перспективным представляется получение опухолевых антигенов из СКГ, поскольку экспрессия ряда важных антигенов на СКГ в несколько раз выше, чем на обычных опухолевых клетках [50]. В настоящее время проводится 2 клинических исследования вакцин с использованием антигенов СКГ (NCT00890032 и NCT00846456). Примечательно, что в этих исследованиях для нагрузки ДК используются не пептиды, а мРНК. Vic-Mo et al. [51] сообщили о результатах лечения первых семи пациентов в исследовании NCT00846456, у которых объем резидуальной опухоли после операции не превышал 5 см^3. В течение первой недели после окончания стандартного послеоперационного ХЛЛ они дважды получали вакцинацию ДК, нагруженными мРНК, выделенной из аутологичных СКГ. Затем вакцина вводилась 1 раз в неделю в течение 3 недель и далее каждый 15-й день 28-дневного цикла адъювантной ХТ темозоломидом. Всего было произведено 12 введений вакцины. Контрольную группу составили 10 пациентов, тщательно подобранных по критериям включения, демографическим и медицинским показателям, которые получали стандартное лечение. ВБП пациентов основной группы была почти втрое выше, чем в контроле (медиана 694 дня (22,8 месяца) против 236 дней (7,8 месяца), p=0,0018). Медиана ОВ составила 759 дней (25 месяцев) против 585 дней (19,2 месяца) в контрольной группе (p=0,11), при этом 6 из 10 пациентов контрольной группы умерли раньше, чем первый пациент исследуемой группы.

Привлекательной мишенью для иммунотерапии являются антигены, ассоциированные с цитомегаловирусом (ЦМВ), такие как IE1, pp65, US28, поскольку они почти всегда обнаруживаются в ткани МГБ и отсутствуют в окружающих здоровых тканях [52, 53]. Некоторые ЦМВ-антигены, в частности US28, способствуют ангиогенезу и инвазии клеток глиомы через активацию многочисленных клеточных киназ, в том числе STAT3 [54]. Важно, что СКГ также экспрессируют ЦМВ-антигены и секретируют CMV IL-10 (вирусный гомолог интерлейкина-10), который индуцирует иммуносупрессивную поляризацию глиома-ассоциированной микроглии/макрофагов со снижением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости и костимуляторных молекул B7–1 (CD80) и B7–2 (CD86) и одновременным повышением экспрессии иммуноингибирующей молекулы B7-H1 (PD-L1) [55]. Иммуногенность ЦМВ-антигенов была подтверждена Prins et al. [56], и в настоящее время изучается ДК-вакцина на основе ЦМВ-антигенов (исследование NCT00639639).

Несмотря на то, что в настоящее время проводится около полусотни клинических исследований вакцинотерапии глиом с использованием как опухолевых лизатов, так и синтетических

пептидов (см. обзор Dietrich et al. [57]), только отдельные из этих исследований (NCT00045968, NCT01480479) относятся к III фазе, поэтому остается немало нерешенных вопросов, в том числе и о преимуществах того или иного метода вакцинирования, оптимальном числе антигенов, режимах введения, интеграции иммунотерапии в существующие схемы лечения.

Вопрос о преимуществах вакцинирования опухолевыми лизатами или отдельными пептидами несколько прояснился после мета-анализа 173 опубликованных исследований вакцинотерапии различных опухолей, который показал, что пациенты, получавшие вакцинацию опухолевыми лизатами (n=1733) имели достоверно большую ($p<0,0001$) частоту объективных ответов по сравнению с пациентами (n=1711), вакцинированными отдельными TAA-пептидами [58]. Сравнение двух методик при ЗГ представлено единичными небольшими наблюдениями. Так, Prins et al. [59] представили результаты лечения 34 больных ЗГ, из которых 28 получали вакцины на основе ДК, нагруженных опухолевыми лизатами, и 6 пациентов получали вакцинотерапию ДК, нагруженными отдельными TAA (TRP-2, gp100, Her-2/neu, сурвивин). Хотя различия в методиках приготовления вакцин и небольшое количество пациентов не позволяют корректно сравнивать две исследуемые группы, тем не менее медиана ОВ пациентов после вакцинации лизатами составила 34,4 месяца, а после вакцинации пептидами лишь 14,5 месяца. Возможно, такие существенные различия в выживаемости были связаны с тем, что при вакцинировании лизатами одновременно вводились агонисты TLR имиквимод или poly-ICLC, которые, как было показано [8], улучшают функционирование ДК и повышают праймирование Т-лимфоцитов. Помимо этого уменьшение выживаемости при вакцинировании пептидами, возможно, связано с тем, что в процессе их подготовки использовался PgE 2, который, с одной стороны, улучшает антигенпрезентирующие свойства ДК через стимуляцию их созревания и увеличения экспрессии MHC I, но, с другой стороны, оказывает прямое стимулирующее действие на регуляторные Т-лимфоциты (Treг), которые подавляют противоопухолевый иммунитет [60]. В исследовании Prins et al., изменение уровня Treг в крови после вакцинации было единственным достоверным прогностическим фактором. Также возможно, что специфический для каждого пациента, мультитаргетный, хотя и не специфический по антигенному профилю, иммунный ответ на лизатную вакцину более предпочтителен, нежели четко определенный антиген-специфический ответ на пептидную вакцину.

Ещё один важный вопрос – об интеграции иммунотерапии в уже существующие стандарты лечения. Хотя ХЛЛ с темозоломидом ассоциировано с лимфопенией, которая теоретически может ухудшить иммунный ответ, тем не менее растет число свидетельств в пользу комбинации темозоломида и иммунотерапии. Это связано с тем, что темозоломид способен повышать иммуногенность опухоли, в частности за счет повышения уровня CD8+ Т-лимфоцитов и деплеции Treг [42]. Комбинация вакцинотерапии с бевацизумабом также представляется рациональной. Известно, что вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF) способствует локальной иммуносупрессии в ткани опухоли. Он может блокировать созревание ДК и презентацию антигенов, индуцировать апоптоз CD8+ Т-лимфоцитов, повышать активность Treг, уменьшать проникновение Т-лимфоцитов через эндотелий опухолевых сосудов [61]. Таким образом, использование бевацизумаба и, соответственно, блокирование VEGF снижает иммуносупрессивные свойства опухоли и повышает вероятность ответа на вакцинотерапию. В настоящее время продолжается исследование II фазы ReACT, где используется комбинация Риндопепимута и Бевацизумаба при рецидивах МГБ (NCT01498328). Предварительные данные показали преимущества комбинации перед монотерапией бевацизумабом у пациентов, ранее не получавших бевацизумаб. Медиана ВБП составила соответственно 3,7 vs 2,0 месяца, а медиана ОВ – 12 vs 7,9 месяца. Хотя различия были статистически незначимы из-за малого числа включенных в анализ пациентов, тем не менее тенденция заслуживает внимания. У бевацизумаб-резистентных пациентов эффективность данной комбинации была значительно ниже, шестимесячная ВБП составила всего 8%, шестимесячная ОВ – 48% с медианой 5,6 месяца [62].

Кроме этого, были предприняты попытки комбинации активной иммунотерапии (вак-

цинации) с иммуномодулирующими агентами. В частности, мишенью для иммуномодуляции был выбран рецептор интерлейкина 2 (IL-2R), который обусловливает иммуносупрессивные свойства регуляторных Т-лимфоцитов. В двух исследованиях I фазы изучается комбинированное применение вакцины и моноклональных антител к CD25 (альфа-цепи IL-2R) – даклизумаба (NCT00626015) и базиликсимаба (NCT00626483).

Актуальным является идентификация клинических, иммунологических и молекулярных маркеров эффективности лечения, с целью формирования наиболее подходящей для иммунотерапии когорты пациентов [63]. Так, было показано, что молодые пациенты имеют более выраженный противоопухолевый иммунный ответ и, следовательно, лучшие показатели выживаемости [19, 22, 64]. Аналогично, пациенты с максимальным объемом операции имеют лучший ответ на иммунотерапию [19, 22, 29]. Пациенты с мезенхимальным молекулярно-генетическим подтипом МГБ, который характеризуется гиперэкспрессией провоспалительных генов, имеют более высокий уровень инфильтрации опухоли CD3+ и CD8+ лимфоцитами и более высокую выживаемость после вакцинации, чем больные с другими подтипами МГБ [25].

Нерешенным является вопрос об оптимальных сроках назначения иммунотерапии, когда можно ожидать наиболее выраженного иммунного ответа: при рецидивах заболевания или же при вновь выявленных опухолях, когда иммунная система относительно интактна. Основываясь на данных Kennedy et al. [65], который показал, что локальная иммуносупрессия в ткани опухоли является относительно поздним событием, можно предположить, что более раннее начало иммунотерапии будет иметь больше шансов на успех из-за отсутствия неблагоприятного цитокинового фона.

Адоптивная клеточная иммунотерапия

Если вакцинотерапия преследует целью развитие активного иммунитета против опухолевых антигенов, то адоптивная клеточная иммунотерапия подразумевает назначение готовых туморспецифичных Т-клеток, которые аккумулируются в ткани опухоли, вызывая ее гибель [66]. В качестве кандидатов для данного вида терапии изучались различные субпопуляции иммунных клеток, в том числе лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), натуральные киллеры, тумор-инфильтрирующие лимфоциты, γδТ-клетки, CD4+ цитотоксические Т-лимфоциты, CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты [67]. Однако наибольшее распространение получили генетически модифицированные цитотоксические Т-лимфоциты.

Есть два пути создания туморспецифичных Т-клеток. Первый путь – изоляция и культивирование Т-клеток с экспрессией высокоаффинных ТКР, специфичных для опухолевого антигена. Клетки с такими ТКР могут быть выделены из популяции Т-лимфоцитов пациентов, демонстрирующих спонтанный или вакциноиндуцированный противоопухолевый ответ. Эта техника пока не развита из-за большой трудности культивирования Т-клонов.

Второй путь – использование химерных ТКР. В норме ТКР ассоциирован с комплексом CD3, который состоит из 4 полипептидов: γ, δ, ε и ζ. При этом пептиды γ, δ, ε имеют схожую структуру, а ζ-цепь отличается большим цитоплазматическим доменом, ответственным за передачу сигнала в ядро Т-клетки, что происходит после связывания ТКР с молекулами MHC I или II типа на поверхности опухолевых клеток. Методом молекулярной инженерии с CD3ζ-цепью связывается антитело против определенного опухолевого антигена. В итоге, ТКР может связываться не с MHC I или II типа, а непосредственно с этими антигенами на поверхности опухолевых клеток. После связывания ТКР с опухолевым антигеном Т-лимфоцит активируется, выделяет цитотоксичные молекулы (гранзим, перфорин), которые приводят к уничтожению опухолевой клетки через ее апоптоз. Эффективность Т-клеточной терапии была продемонстрирована на доклинических моделях [68–71]. Однако технические сложности данной методики наряду с опасностью малопредсказуемой токсичности объясняют небольшое число клинических исследований в этом направлении. В настоящее время у больных МГБ проводится всего несколько исследований Т-клеток с химерными рецепторами к EGFR (NCT02331693), EGFRvIII (NCT01454596), HER2 (NCT01109095) и IL13R

α2 (NCT02208362). Кроме этого, было предпринято исследование (NCT00693095) бимодальной иммунотерапии, когда одновременно использовались активная вакцинация к ЦМВ-антигенам и ЦМВ-специфичные Т-лимфоциты. О результатах пока не сообщалось.

Заключение

Несмотря на внедрение в последнее десятилетие в стандарты терапии ЗГ темозоломида (при вновь выявленных опухолях) и бевацизумаба (при рецидивах), результаты лечения при этих опухолях остаются плохими. Новые терапевтические стратегии, такие как активная вакцинотерапия или адоптивная Т-клеточная терапия, жизненно необходимы для улучшения прогноза больных с опухолями ЦНС. Генерация иммунного ответа, с одной стороны, может способствовать элиминации опухолевых клеток, а с другой стороны, за счет иммунной памяти, препятствовать рецидиву. Хотя пока нет результатов рандомизированных исследований III фазы, тем не менее данные метаанализа нескольких исследований I–II фазы свидетельствуют о достоверном увеличении как безрецидивной, так и общей выживаемости больных, получавших ДК-вакцину, по сравнению с историческим контролем [72]. Перспективным представляется сочетание нескольких иммунотерапевтических стратегий, в том числе с включением антител к иммунным чекпойнтам CTLA-4 и PD-1/PD-L1, а также препаратов, направленных на модуляцию опухолевого микроокружения. Учитывая расширение знаний о биологии и иммунологии опухолей, а также большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы можно ожидать внедрения новых лечебных опций и существенного изменения парадигмы лечения злокачественных глиом.

Литература

1. Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P., van den Bent M. J., Taphoorn M. J., Janzer R. C., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009; 10 (5): 459–66.
2. Chinot O. L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N. Engl. J. Med. 2014; 370 (8): 709–22.
3. Cheever M. A., Allison J. P., Ferris A. S., Finn O. J., Hastings B. M., Hecht T. T., Mellman I., Prindiville S. A., Viner J. L., Weiner L. M., Matrisian L. M. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. Clin. Cancer Res. 2009; 15 (17): 5323–37.
4. Reardon D. A., Wucherpfennig K. W., Freeman G., Wu C. J., Chiocca E. A., Wen P. Y., Curry W. T. Jr., Mitchell D. A., Fecci P. E., Sampson J. H., Dranoff G. An update on vaccine therapy and other immunotherapeutic approaches for glioblastoma. Expert Rev. Vaccines. 2013; 12 (6): 597–615.
5. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y. J., Pulendran B., Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. Annu. Rev. Immunol. 2000; 18: 767–811.
6. Yamanaka R., Homma J., Yajima N., Tsuchiya N., Sano M., Kobayashi T., Yoshida S., Abe T., Narita M., Takahashi M., Tanaka R. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. Clin. Cancer Res. 2005; 11 (11): 4160–7.
7. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. Nat. Rev. Cancer. 2012; 12 (4): 265–77.
8. Prins R. M., Craft N., Bruhn K. W., Khan-Farooqi H., Koya R. C., Stripecke R., Miller J. F., Liau L. M. The TLR-7 agonist, imiquimod, enhances dendritic cell survival and promotes tumor antigen-specific T cell priming: relation to central nervous system antitumor immunity. J. Immunol. 2006; 176 (1): 157–64.
9. Ursu R., Carpentier A. F. Immunotherapeutic approach with oligodeoxynucleotides containing CpG motifs (CpG-ODN) in malignant glioma. Adv. Exp. Med. Biol. 2012; 746: 95–108.
10. Zhu X., Nishimura F., Sasaki K., Fujita M., Dusak J. E., Eguchi J., Fellows-Mayle W.,

Storkus W. J., Walker P. R., Salazar A. M., Okada H. Toll like receptor-3 ligand poly-ICLC promotes the efficacy of peripheral vaccinations with tumor antigen-derived peptide epitopes in murine CNS tumor models. J. Transl. Med. 2007; 5: 10.
11. Herrmann A., Cherryholmes G., Schroeder A., Phallen J. Alizadeh D., Xin H., et al. TLR9 is Critical for Glioma Stem Cell Maintenance and Targeting. Cancer Res. 2014; 74 (18): 5218–28.
12. Linn J. F., Black P., Derksen K., Rübben H., Thü roff J. W. Keyhole limpet haemocyanin in experimental bladder cancer: literature review and own results. Eur. Urol. 2000; 37 Suppl 3: 34–40.
13. Zhan Y., Xu Y., Lew A. M. The regulation of the development and function of dendritic cell subsets by GM–CSF: more than a hematopoietic growth factor. Mol. Immunol. 2012; 52 (1): 30–7.
14. Clive K. S., Tyler J. A., Clifton G. T., Holmes J. P., Mittendorf E. A., Ponniah S., Peoples G. E. Use of GM–CSF as an adjuvant with cancer vaccines: beneficial or detrimental? Expert Rev. Vaccines. 2010; 9 (5): 519–25.
15. Czerkinsky C. C., Nilsson L. A., Nygren H., Ouchterlony O., Tarkowski A. A Solid-phase Enzyme-Linked Immunospot (ELISPOT) assay for enumeration of specific antibody-secreting cells. J. Immunol. Methods. 1983; 65 (1–2): 109–21.
16. Yu J. S., Wheeler C. J., Zeltzer P. M., Ying H., Finger D. N., Lee P. K., Yong W. H., Incardona F., Thompson R. C., Riedinger M. S., Zhang W., Prins R. M., Black K. L. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. Cancer Res. 2001; 61 (3): 842–7.
17. Yu J. S., Liu G., Ying H., Yong W. H., Black K. L., Wheeler C. J. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. Cancer Res. 2004; 64 (14): 4973–9.
18. Rutkowski S., De Vleeschouwer S., Kaempgen E., Wolff J. E., Kühl J., Demaerel P., Warmuth-Metz M., Flamen P., Van Calenbergh F., Plets C., Sörensen N., Opitz A., Van Gool S. W. Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study. Br. J. Cancer. 2004; 91 (9): 1656–62.
19. Liau L. M., Prins R. M., Kiertscher S. M., Odesa S. K., Kremen T. J., Giovannone A. J., Lin J. W., Chute D. J., Mischel P. S., Cloughesy T. F., Roth M. D. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. Clin. Cancer Res. 2005; 11 (15): 5515–25.
20. Yamanaka R., Abe T., Yajima N., Tsuchiya N., Homma J., Kobayashi T., Narita M., Takahashi M., Tanaka R. Vaccination of recurrent glioma patients with tumour lysate-pulsed dendritic cells elicits immune responses: results of a clinical phase I/II trial. Br.J.Cancer. 2003; 89 (7): 1172–9.
21. Wheeler C. J., Black K. L., Liu G., Mazer M., Zhang X. X., Pepkowitz S., Goldfinger D., Ng H., Irvin D., Yu J. S. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. Cancer Res. 2008; 68 (14): 5955–64.
22. De Vleeschouwer S., Fieuws S., Rutkowski S., Van Calenbergh F., Van Loon J., Goffin J., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Wolff J. E., Wagner S., Kaempgen E., Van Gool S. W. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. Clin. Cancer Res. 2008; 14 (10): 3098–104.
23. Ardon H., Van Gool S., Lopes I. S., Maes W., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Bijttebier P., Claes L., Goffin J., Van Calenbergh F., De Vleeschouwer S. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the primary treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a pilot study. J. Neurooncol. 2010; 99 (2): 261–72.
24. Ardon H., Van Gool S. W., Verschuere T., Maes W., Fieuws S., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Goffin J., Van Calenbergh F., Menten J., Clement P., Debiec-Rychter M., De Vleeschouwer S. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61 (11): 2033–44.
25. Prins R. M., Soto H., Konkankit V., Odesa S. K., Eskin A., Yong W. H., Nelson S. F., Liau L. M. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. Clin. Cancer Res. 2011; 17 (6): 1603–15.
26. Fadul C. E., Fisher J. L., Hampton T. H., Lallana E. C., Li Z., Gui J., Szczepiorkowski Z. M.,

Tosteson T. D., Rhodes C. H., Wishart H. A., Lewis L. D., Ernstoff M. S. Immune response in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccination after radiation chemotherapy. J. Immunother. 2011; 34 (4): 382–9.

27. Cho D. Y., Yang W. K., Lee H. C., Hsu D. M., Lin H. L., Lin S. Z., Chen C. C., Harn H. J., Liu C. L., Lee W. Y., Ho L. H. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial. World Neurosurg. 2012; 77 (5–6): 736–44.
28. Yung W. K., Albright R. E., Olson J., Fredericks R., Fink K., Prados M. D., et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br. J. Cancer. 2000; 83 (5): 588–93.
29. Crane C. A., Han S. J., Ahn B., Oehlke J., Kivett V., Fedoroff A., Butowski N., Chang S. M., Clarke J., Berger M. S., McDermott M.W., Prados M. D., Parsa A. T. Individual patient-specific immunity against high-grade glioma after vaccination with autologous tumor derived peptides bound to the 96 KD chaperone protein. Clin. Cancer res. 2013; 19 (1): 205–14.
30. Bloch O., Crane C. A., Fuks Y., Kaur R., Aghi M. K., Berger M. S., Butowski N. A., Chang S. M., Clarke J. L., McDermott M.W., Prados M. D., Sloan A. E., Bruce J. N., Parsa A. T. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial. Neuro Oncol. 2014; 16 (2): 274–9.
31. Rausher J., Beschorner R., Gierke M., Bisdas S., Braun C., Ebner F. H., Schittenhelm J. WT1 expression increases with malignancy and indicates unfavourable outcome in astrocytoma. J. Clin. Pathol. 2014; 67 (7): 556–61.
32. Izumoto S., Tsuboi A., Oka Y., Suzuki T., Hashiba T., Kagawa N, et al. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. J. Neorosurg. 2008; 108 (5): 963–71.
33. Ciesielski M. J., Ahluwalia M. S., Munich S. A., Orton M., Barone T., Chanan-Khan A., Fenstermaker R. A. Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic. Cancer Immunol. Immunother. 2010; 59 (8): 1211–21.
34. Schumacher T., Bunse L., Pusch S., Sahm F., Wiestler B., Quandt J., et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. Nature. 2014; 512 (7514): 324–7.
35. Lowenstein P. R., Castro M. G. The Value of EGFRvIII as the Target for Glioma Vaccines. ASCO Educ. Book. 2014: 42–50.
36. Weller M., Kaulich K., Hentschel B., Felsberg J., Gramatzki D., Pietsch T., et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. Int. J. Cancer. 2014; 134 (10): 2437–47.
37. Pelloski C. E., Ballman K. V., Furth A. F., Zhang L., Lin E., Sulman E. P., et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25 (16): 2288–94.
38. Heimberger A. B., Crotty L. E., Archer G. E., Hess K. R., Wikstrand C. J., Friedman A. H., Friedman H. S., Bigner D. D., Sampson J. H. Epidermal growth factor receptor VIII peptide vaccination is efficacious against established intracerebral tumors. Clin. Cancer Res. 2003; 9 (11): 4247–54.
39. Sampson J. H., Archer G. E., Mitchell D. A., Heimberger A. B., Herndon J. E. 2nd, Lally-Goss D., et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. Mol. Cancer Ther. 2009; 8 (10): 2773–9.
40. Sampson J. H., Heimberger A. B., Archer G. E., Aldape K. D., Friedman A. H., Friedman H. S., et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. J. Clin. Oncol. 2010; 28 (31): 4722–9.
41. Del Vecchio C. A., Li G., Wong A. J. Targeting EGF receptor variant III: tumor-specific peptide vaccination for malignant gliomas. Expert Rev. Vaccines. 2012; 11 (2): 133–44.
42. Sampson J. H., Aldape K. D., Archer G. E., Coan A., Desjardins A., Friedman A. H., et al. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. Neuro-Oncol. 2011; 13 (3): 324–33.
43. Schuster J., Lai R. K., Recht L. D., Reardon D. A., Paleologos N. A., Groves M. D., et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in

newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. Neuro Oncol. 2015.
44. Matsushita H., Vesely M. D., Koboldt D. C., Rickert C. G., Uppaluri R., Magrini V. J., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Nature. 2012; 482 (7385): 400–4.
45. Okada H., Kalinski P., Ueda R., Hoji A., Kohanbash G., Donegan T. E., et al. Induction of CD8+ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with {alpha} -type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (3): 330–6.
46. Phuphanich S., Wheeler C. J., Rudnick J. D., Mazer M., Wang H., Nuño M. A., Richardson J. E., Fan X., Ji J., Chu R. M., Bender J. G., Hawkins E. S., Patil C. G., Black K. L., Yu J. S. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. Cancer Immunol. Immunother. 2013; 62 (1): 125–35.
47. Yajima N., Yamanaka R., Mine T., Tsuchiya N., Homma J., Sano M., Kuramoto T., Obata Y., Komatsu N., Arima Y., Yamada A., Shigemori M., Itoh K., Tanaka R. Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. Clin. Cancer Res. 2005; 11 (16): 5900–11.
48. Terasaki M., Shibui S., Narita Y., Fujimaki T., Aoki T., Kajiwara K., Sawamura Y., Kurisu K., Mineta T., Yamada A., Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen – A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (3): 337–44.
49. Dutoit V., Herold-Mende C., Hilf N., Schoor O., Beckhove P., Bucher J., Dorsch K., Flohr S., Fritsche J., Lewandrowski P., Lohr J., Rammensee H. G., Stevanovic S., Trautwein C., Vass V., Walter S., Walker P. R., Weinschenk T., Singh-Jasuja H., Dietrich P. Y. Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy. Brain. 2012; 135 (4): 1042–54.
50. Di Tomaso T., Mazzoleni S., Wang E., Sovena G., Clavenna D., Franzin A., Mortini P., Ferrone S., Doglioni C., Marincola F. M., Galli R., Parmiani G., Maccalli C. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients. Clin. Cancer Res. 2010; 16 (3): 800–13.
51. Vik-Mo E. O., Nyakas M., Mikkelsen B. V., Moe M. C., Due-Tønnesen P., Suso E. M., Saebøe-Larssen S., Sandberg C., Brinchmann J. E., Helseth E., Rasmussen A. M., Lote K., Aamdal S., Gaudernack G., Kvalheim G., Langmoen I. A. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. Cancer Immunol. Immunother. 2013; 62 (9): 1499–509.
52. Cobbs C. S., Harkins L., Samanta M., Gillespie G. Y., Bharara S., King P. H., Nabors L. B., Cobbs C. G., Britt W. J. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. Cancer Res. 2002; 62 (12): 3347–50.
53. Scheurer M. E., Bondy M. L., Aldape K. D., Albrecht T., El-Zein R. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. Acta Neuropathol. 2008; 116 (1): 79–86.
54. Soroceanu L., Matlaf L., Bezrookove V., Harkins L., Martinez R., Greene M., Soteropoulos P., Cobbs C. S. Human cytomegalovirus US28 found in glioblastoma promotes an invasive and angiogenic phenotype. Cancer Res. 2011; 71 (21): 6643–53.
55. Dziurzynski K., Wei J., Qiao W., Hatiboglu M. A., Kong L. Y., Wu A., Wang Y., Cahill D., Levine N., Prabhu S., Rao G., Sawaya R., Heimberger A. B. Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype. Clin. Cancer Res. 2011; 17 (14): 4642–9.
56. Prins R. M., Cloughesy T. F., Liau L. M. Cytomegalovirus immunity after vaccination with autologous glioblastoma lysate. N. Eng. J. Med. 2008; 359 (5): 539–41.
57. Dietrich P., Dutoit V., Walker P. R. Immunotherapy for glioma: from illusion to realistic prospects? ASCO Educ. Book. 2014; 51–9.
58. Neller M. A., Lopez J. A., Schmidt C. W. Antigens for cancer immunotherapy. Semin. Immunol. 2008; 20 (5): 286–95.
59. Prins R. M., Wang X., Soto H., Young E., Lisiero D. N., Fong B., Everson R., Yong W. H., Lai A., Li G., Cloughesy T. F., Liau L. M. Comparison of glioma-associated antigen peptide-loaded versus autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination in malignant

glioma patients. J. Immunother. 2013; 36 (2): 152–7.
60. Sharma S., Yang S. C., Zhu L., Reckamp K., Gardner B., Baratelli F., Huang M., Batra R. K., Dubinett S. M. Tumor cyclooxygenase-2/ prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. Cancer Res. 2005; 65 (12): 5211–20.
61. Ohm J. E., Gabrilovich D. I., Sempowski G. D., Kisseleva E., Parman K. S., Nadaf S., Carbone D. P. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. Blood. 2003; 101 (12): 4878–86.
62. Dixit S. Immunotherapy for high-grade glioma. Future Oncol. 2014; 10 (6): 911–5.
63. De Vleeschouwer S., Ardon H., Van Calenbergh F., Sciot R., Wilms G., van Loon J., Goffin J., Van Gool S. Stratification according to HGG-IMMUNO RPA model predicts outcome in a large group of patients with relapsed malignant glioma treated by adjuvant postoperative dendritic cell vaccination. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61 (11): 2105–12.
64. Eyrich M., Rachor J., Schreiber S. C., Wölfl M., Schlegel P. G. Dendritic cell vaccination in pediatric gliomas: lessons learnt and future perspectives. Front. Pediatr. 2013; 1:12.
65. Kennedy B. C., Maier L. M., D'Amico R., Mandigo C. E., Fontana E. J., Waziri A., Assanah M. C., Canoll P., Anderson R. C., Anderson D. E., Bruce J. N. Dynamics of central and peripheral immunomodulation in a murine glioma model. BMC Immunology 2009; 10: article 11.
66. Prins R. M., Shu C. J., Radu C. G., Vo D. D., Khan-Farooqi H., Soto H., Yang M. Y., Lin M. S., Shelly S., Witte O. N., Ribas A., Liau L. M. Anti-tumor activity and trafficking of self, tumor-specific T cells against tumors located in the brain. Cancer Immunol. Immunother. 2008; 57 (9): 1279–89.
67. Chung D. S., Shin H. J., Hong Y. K. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. J. Immunol. Res. 2014; 2014:326545.
68. Bullain S. S., Sahin A., Szentirmai O., Sanchez C., Lin N., Baratta E., Waterman P., Weissleder R., Mulligan R. C., Carter B. S. Genetically engineered T cells to target EGFRvIII expressing glioblastoma. J. Neurooncol. 2009; 94 (3): 373–82.
69. Ahmed N., Salsman V. S., Kew Y., Shaffer D., Powell S., Zhang Y. J., Grossman R. G., Heslop H. E., Gottschalk S. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors. Clin. Cancer Res. 2010; 16 (2): 474–85.
70. Kong S., Sengupta S., Tyler B., Bais A. J., Ma Q., Doucette S., Zhou J., Sahin A., Carter B. S., Brem H., Junghans R. P., Sampath P. Suppression of human glioma xenografts with second-generation IL13R-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. Clin. Cancer Res. 2012; 18 (21): 5949–60.
71. Crough T., Beagley L., Smith C., Jones L., Walker D. G., Khanna R. Ex vivo functional analysis, expansion and adoptive transfer of cytomegalovirus-specific T-cells in patients with glioblastoma multiforme. Immunol. Cell Biol. 2012; 90 (9): 872–80.
72. Cao J. X., Zhang X. Y., Liu J. L., Li D., Li J. L., Liu Y. S., Wang M., Xu B. L., Wang H. B., Wang Z. X. Clinical efficacy of tumor antigen-pulsed DC treatment for high-grade glioma patients: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (9): e107173.

References

1. Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P., van den Bent M. J., Taphoorn M. J., Janzer R. C., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009; 10 (5): 459–66.
2. Chinot O. L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N. Engl. J. Med. 2014; 370 (8): 709–22.
3. Cheever M. A., Allison J. P., Ferris A. S., Finn O. J., Hastings B. M., Hecht T. T., Mellman I., Prindiville S. A., Viner J. L., Weiner L. M., Matrisian L. M. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. Clin. Cancer Res. 2009; 15 (17): 5323–37.

4. Reardon D. A., Wucherpfennig K. W., Freeman G., Wu C. J., Chiocca E. A., Wen P. Y., Curry W. T. Jr., Mitchell D. A., Fecci P. E., Sampson J. H., Dranoff G. An update on vaccine therapy and other immunotherapeutic approaches for glioblastoma. Expert Rev. Vaccines. 2013; 12 (6): 597–615.
5. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y. J., Pulendran B., Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. Annu. Rev. Immunol. 2000; 18: 767–811.
6. Yamanaka R., Homma J., Yajima N., Tsuchiya N., Sano M., Kobayashi T., Yoshida S., Abe T., Narita M., Takahashi M., Tanaka R. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. Clin. Cancer Res. 2005; 11 (11): 4160–7.
7. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. Nat. Rev. Cancer. 2012; 12 (4): 265–77.
8. Prins R. M., Craft N., Bruhn K. W., Khan-Farooqi H., Koya R. C., Stripecke R., Miller J. F., Liau L. M. The TLR-7 agonist, imiquimod, enhances dendritic cell survival and promotes tumor antigen-specific T cell priming: relation to central nervous system antitumor immunity. J. Immunol. 2006; 176 (1): 157–64.
9. Ursu R., Carpentier A. F. Immunotherapeutic approach with oligodeoxynucleotides containing CpG motifs (CpG-ODN) in malignant glioma. Adv. Exp. Med. Biol. 2012; 746: 95–108.
10. Zhu X., Nishimura F., Sasaki K., Fujita M., Dusak J. E., Eguchi J., Fellows-Mayle W., Storkus W. J., Walker P. R., Salazar A. M., Okada H. Toll like receptor-3 ligand poly-ICLC promotes the efficacy of peripheral vaccinations with tumor antigen-derived peptide epitopes in murine CNS tumor models. J. Transl. Med. 2007; 5: 10.
11. Herrmann A., Cherryholmes G., Schroeder A., Phallen J. Alizadeh D., Xin H., et al. TLR9 is Critical for Glioma Stem Cell Maintenance and Targeting. Cancer Res. 2014; 74 (18): 5218–28.
12. Linn J. F., Black P., Derksen K., Rübben H., Thü roff J. W. Keyhole limpet haemocyanin in experimental bladder cancer: literature review and own results. Eur. Urol. 2000; 37 Suppl 3: 34–40.
13. Zhan Y., Xu Y., Lew A. M. The regulation of the development and function of dendritic cell subsets by GM–CSF: more than a hematopoietic growth factor. Mol. Immunol. 2012; 52 (1): 30–7.
14. Clive K. S., Tyler J. A., Clifton G. T., Holmes J. P., Mittendorf E. A., Ponniah S., Peoples G. E. Use of GM–CSF as an adjuvant with cancer vaccines: beneficial or detrimental? Expert Rev. Vaccines. 2010; 9 (5): 519–25.
15. Czerkinsky C. C., Nilsson L. A., Nygren H., Ouchterlony O., Tarkowski A. A Solid-phase Enzyme-Linked Immunospot (ELISPOT) assay for enumeration of specific antibody-secreting cells. J. Immunol. Methods. 1983; 65 (1–2): 109–21.
16. Yu J. S., Wheeler C. J., Zeltzer P. M., Ying H., Finger D. N., Lee P. K., Yong W. H., Incardona F., Thompson R. C., Riedinger M. S., Zhang W., Prins R. M., Black K. L. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. Cancer Res. 2001; 61 (3): 842–7.
17. Yu J. S., Liu G., Ying H., Yong W. H., Black K. L., Wheeler C. J. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. Cancer Res. 2004; 64 (14): 4973–9.
18. Rutkowski S., De Vleeschouwer S., Kaempgen E., Wolff J. E., Kühl J., Demaerel P., Warmuth-Metz M., Flamen P., Van Calenbergh F., Plets C., Sörensen N., Opitz A., Van Gool S. W. Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study. Br. J. Cancer. 2004; 91 (9): 1656–62.
19. Liau L. M., Prins R. M., Kiertscher S. M., Odesa S. K., Kremen T. J., Giovannone A. J., Lin J. W., Chute D. J., Mischel P. S., Cloughesy T. F., Roth M. D. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. Clin. Cancer Res. 2005; 11 (15): 5515–25.
20. Yamanaka R., Abe T., Yajima N., Tsuchiya N., Homma J., Kobayashi T., Narita M., Takahashi M., Tanaka R. Vaccination of recurrent glioma patients with tumour lysate-pulsed dendritic cells elicits immune responses: results of a clinical phase I/II trial. Br.J.Cancer. 2003; 89 (7): 1172–9.
21. Wheeler C. J., Black K. L., Liu G., Mazer M., Zhang X. X., Pepkowitz S., Goldfinger D., Ng H., Irvin D., Yu J. S. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. Cancer Res. 2008; 68 (14): 5955–64.
22. De Vleeschouwer S., Fieuws S., Rutkowski S., Van Calenbergh F., Van Loon J., Goffin J., Sciot R.,

Wilms G., Demaerel P., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Wolff J. E., Wagner S., Kaempgen E., Van Gool S. W. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. Clin. Cancer Res. 2008; 14 (10): 3098–104.

23. Ardon H., Van Gool S., Lopes I. S., Maes W., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Bijttebier P., Claes L., Goffin J., Van Calenbergh F., De Vleeschouwer S. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the primary treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a pilot study. J. Neurooncol. 2010; 99 (2): 261–72.
24. Ardon H., Van Gool S. W., Verschuere T., Maes W., Fieuws S., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Goffin J., Van Calenbergh F., Menten J., Clement P., Debiec-Rychter M., De Vleeschouwer S. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61 (11): 2033–44.
25. Prins R. M., Soto H., Konkankit V., Odesa S. K., Eskin A., Yong W. H., Nelson S. F., Liau L. M. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. Clin. Cancer Res. 2011; 17 (6): 1603–15.
26. Fadul C. E., Fisher J. L., Hampton T. H., Lallana E. C., Li Z., Gui J., Szczepiorkowski Z. M., Tosteson T. D., Rhodes C. H., Wishart H. A., Lewis L. D., Ernstoff M. S. Immune response in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccination after radiation chemotherapy. J. Immunother. 2011; 34 (4): 382–9.
27. Cho D. Y., Yang W. K., Lee H. C., Hsu D. M., Lin H. L., Lin S. Z., Chen C. C., Harn H. J., Liu C. L., Lee W. Y., Ho L. H. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial. World Neurosurg. 2012; 77 (5–6): 736–44.
28. Yung W. K., Albright R. E., Olson J., Fredericks R., Fink K., Prados M. D., et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br. J. Cancer. 2000; 83 (5): 588–93.
29. Crane C. A., Han S. J., Ahn B., Oehlke J., Kivett V., Fedoroff A., Butowski N., Chang S. M., Clarke J., Berger M. S., McDermott M.W., Prados M. D., Parsa A. T. Individual patient-specific immunity against high-grade glioma after vaccination with autologous tumor derived peptides bound to the 96 KD chaperone protein. Clin. Cancer res. 2013; 19 (1): 205–14.
30. Bloch O., Crane C. A., Fuks Y., Kaur R., Aghi M. K., Berger M. S., Butowski N. A., Chang S. M., Clarke J. L., McDermott M.W., Prados M. D., Sloan A. E., Bruce J. N., Parsa A. T. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial. Neuro Oncol. 2014; 16 (2): 274–9.
31. Rausher J., Beschorner R., Gierke M., Bisdas S., Braun C., Ebner F. H., Schittenhelm J. WT1 expression increases with malignancy and indicates unfavourable outcome in astrocytoma. J. Clin. Pathol. 2014; 67 (7): 556–61.
32. Izumoto S., Tsuboi A., Oka Y., Suzuki T., Hashiba T., Kagawa N, et al. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. J. Neorosurg. 2008; 108 (5): 963–71.
33. Ciesielski M. J., Ahluwalia M. S., Munich S. A., Orton M., Barone T., Chanan-Khan A., Fenstermaker R. A. Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic. Cancer Immunol. Immunother. 2010; 59 (8): 1211–21.
34. Schumacher T., Bunse L., Pusch S., Sahm F., Wiestler B., Quandt J., et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. Nature. 2014; 512 (7514): 324–7.
35. Lowenstein P. R., Castro M. G. The Value of EGFRvIII as the Target for Glioma Vaccines. ASCO Educ. Book. 2014: 42–50.
36. Weller M., Kaulich K., Hentschel B., Felsberg J., Gramatzki D., Pietsch T., et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. Int. J. Cancer. 2014; 134 (10): 2437–47.
37. Pelloski C. E., Ballman K. V., Furth A. F., Zhang L., Lin E., Sulman E. P., et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25 (16): 2288–94.
38. Heimberger A. B., Crotty L. E., Archer G. E., Hess K. R., Wikstrand C. J., Friedman A. H., Friedman H. S., Bigner D. D.,

Sampson J. H. Epidermal growth factor receptor VIII peptide vaccination is efficacious against established intracerebral tumors. Clin. Cancer Res. 2003; 9 (11): 4247–54.
39. Sampson J. H., Archer G. E., Mitchell D. A., Heimberger A. B., Herndon J. E. 2nd, Lally-Goss D., et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. Mol. Cancer Ther. 2009; 8 (10): 2773–9.
40. Sampson J. H., Heimberger A. B., Archer G. E., Aldape K. D., Friedman A. H., Friedman H. S., et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. J. Clin. Oncol. 2010; 28 (31): 4722–9.
41. Del Vecchio C. A., Li G., Wong A. J. Targeting EGF receptor variant III: tumor-specific peptide vaccination for malignant gliomas. Expert Rev. Vaccines. 2012; 11 (2): 133–44.
42. Sampson J. H., Aldape K. D., Archer G. E., Coan A., Desjardins A., Friedman A. H., et al. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. Neuro-Oncol. 2011; 13 (3): 324–33.
43. Schuster J., Lai R. K., Recht L. D., Reardon D. A., Paleologos N. A., Groves M. D., et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. Neuro Oncol. 2015.
44. Matsushita H., Vesely M. D., Koboldt D. C., Rickert C. G., Uppaluri R., Magrini V. J., et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Nature. 2012; 482 (7385): 400–4.
45. Okada H., Kalinski P., Ueda R., Hoji A., Kohanbash G., Donegan T. E., et al. Induction of CD8+ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with {alpha} -type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (3): 330–6.
46. Phuphanich S., Wheeler C. J., Rudnick J. D., Mazer M., Wang H., Nuño M. A., Richardson J. E., Fan X., Ji J., Chu R. M., Bender J. G., Hawkins E. S., Patil C. G., Black K. L., Yu J. S. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. Cancer Immunol. Immunother. 2013; 62 (1): 125–35.
47. Yajima N., Yamanaka R., Mine T., Tsuchiya N., Homma J., Sano M., Kuramoto T., Obata Y., Komatsu N., Arima Y., Yamada A., Shigemori M., Itoh K., Tanaka R. Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. Clin. Cancer Res. 2005; 11 (16): 5900–11.
48. Terasaki M., Shibui S., Narita Y., Fujimaki T., Aoki T., Kajiwara K., Sawamura Y., Kurisu K., Mineta T., Yamada A., Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen – A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (3): 337–44.
49. Dutoit V., Herold-Mende C., Hilf N., Schoor O., Beckhove P., Bucher J., Dorsch K., Flohr S., Fritsche J., Lewandrowski P., Lohr J., Rammensee H. G., Stevanovic S., Trautwein C., Vass V., Walter S., Walker P. R., Weinschenk T., Singh-Jasuja H., Dietrich P. Y. Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy. Brain. 2012; 135 (4): 1042–54.
50. Di Tomaso T., Mazzoleni S., Wang E., Sovena G., Clavenna D., Franzin A., Mortini P., Ferrone S., Doglioni C., Marincola F. M., Galli R., Parmiani G., Maccalli C. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients. Clin. Cancer Res. 2010; 16 (3): 800–13.
51. Vik-Mo E.O., Nyakas M., Mikkelsen B. V., Moe M. C., Due-Tønnesen P., Suso E. M., Saebøe-Larssen S., Sandberg C., Brinchmann J. E., Helseth E., Rasmussen A. M., Lote K., Aamdal S., Gaudernack G., Kvalheim G., Langmoen I. A. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. Cancer Immunol. Immunother. 2013; 62 (9): 1499–509.
52. Cobbs C. S., Harkins L., Samanta M., Gillespie G. Y., Bharara S., King P. H., Nabors L. B., Cobbs C. G., Britt W. J. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. Cancer Res. 2002; 62 (12): 3347–50.
53. Scheurer M. E., Bondy M. L., Aldape K. D., Albrecht T., El-Zein R. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. Acta Neuropathol. 2008; 116 (1): 79–86.

54. Soroceanu L., Matlaf L., Bezrookove V., Harkins L., Martinez R., Greene M., Soteropoulos P., Cobbs C. S. Human cytomegalovirus US28 found in glioblastoma promotes an invasive and angiogenic phenotype. Cancer Res. 2011; 71 (21): 6643–53.
55. Dziurzynski K., Wei J., Qiao W., Hatiboglu M. A., Kong L. Y., Wu A., Wang Y., Cahill D., Levine N., Prabhu S., Rao G., Sawaya R., Heimberger A. B. Glioma-associated cytomegalovirus mediates subversion of the monocyte lineage to a tumor propagating phenotype. Clin. Cancer Res. 2011; 17 (14): 4642–9.
56. Prins R. M., Cloughesy T. F., Liau L. M. Cytomegalovirus immunity after vaccination with autologous glioblastoma lysate. N. Eng. J. Med. 2008; 359 (5): 539–41.
57. Dietrich P., Dutoit V., Walker P. R. Immunotherapy for glioma: from illusion to realistic prospects? ASCO Educ. Book. 2014; 51–9.
58. Neller M. A., Lopez J. A., Schmidt C. W. Antigens for cancer immunotherapy. Semin. Immunol. 2008; 20 (5): 286–95.
59. Prins R. M., Wang X., Soto H., Young E., Lisiero D. N., Fong B., Everson R., Yong W. H., Lai A., Li G., Cloughesy T. F., Liau L. M. Comparison of glioma-associated antigen peptide-loaded versus autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination in malignant glioma patients. J. Immunother. 2013; 36 (2): 152–7.
60. Sharma S., Yang S. C., Zhu L., Reckamp K., Gardner B., Baratelli F., Huang M., Batra R. K., Dubinett S. M. Tumor cyclooxygenase-2/ prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. Cancer Res. 2005; 65 (12): 5211–20.
61. Ohm J. E., Gabrilovich D. I., Sempowski G. D., Kisseleva E., Parman K. S., Nadaf S., Carbone D. P. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. Blood. 2003; 101 (12): 4878–86.
62. Dixit S. Immunotherapy for high-grade glioma. Future Oncol. 2014; 10 (6): 911–5.
63. De Vleeschouwer S., Ardon H., Van Calenbergh F., Sciot R., Wilms G., van Loon J., Goffin J., Van Gool S. Stratification according to HGG-IMMUNO RPA model predicts outcome in a large group of patients with relapsed malignant glioma treated by adjuvant postoperative dendritic cell vaccination. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61 (11): 2105–12.
64. Eyrich M., Rachor J., Schreiber S. C., Wölfl M., Schlegel P. G. Dendritic cell vaccination in pediatric gliomas: lessons learnt and future perspectives. Front. Pediatr. 2013; 1:12.
65. Kennedy B. C., Maier L. M., D'Amico R., Mandigo C. E., Fontana E. J., Waziri A., Assanah M. C., Canoll P., Anderson R. C., Anderson D. E., Bruce J. N. Dynamics of central and peripheral immunomodulation in a murine glioma model. BMC Immunology 2009; 10: article 11.
66. Prins R. M., Shu C. J., Radu C. G., Vo D. D., Khan-Farooqi H., Soto H., Yang M. Y., Lin M. S., Shelly S., Witte O. N., Ribas A., Liau L. M. Anti-tumor activity and trafficking of self, tumor-specific T cells against tumors located in the brain. Cancer Immunol. Immunother. 2008; 57 (9): 1279–89.
67. Chung D. S., Shin H. J., Hong Y. K. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. J. Immunol. Res. 2014; 2014:326545.
68. Bullain S. S., Sahin A., Szentirmai O., Sanchez C., Lin N., Baratta E., Waterman P., Weissleder R., Mulligan R. C., Carter B. S. Genetically engineered T cells to target EGFRvIII expressing glioblastoma. J. Neurooncol. 2009; 94 (3): 373–82.
69. Ahmed N., Salsman V. S., Kew Y., Shaffer D., Powell S., Zhang Y. J., Grossman R. G., Heslop H. E., Gottschalk S. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors. Clin. Cancer Res. 2010; 16 (2): 474–85.
70. Kong S., Sengupta S., Tyler B., Bais A. J., Ma Q., Doucette S., Zhou J., Sahin A., Carter B. S., Brem H., Junghans R. P., Sampath P. Suppression of human glioma xenografts with second-generation IL13R-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. Clin. Cancer Res. 2012; 18 (21): 5949–60.
71. Crough T., Beagley L., Smith C., Jones L., Walker D. G., Khanna R. Ex vivo functional analysis, expansion and adoptive transfer of cytomegalovirus-specific T-cells in patients with glioblastoma multiforme. Immunol. Cell Biol. 2012; 90 (9): 872–80.
72. Cao J. X., Zhang X. Y., Liu J. L., Li D., Li J. L., Liu Y. S., Wang M., Xu B. L., Wang H. B., Wang Z. X. Clinical efficacy of tumor antigen-pulsed DC treatment for high-grade glioma patients: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (9): e107173.

Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли

Features of multimodal treatment of locally-advanced cervix cancer regarding to the tumor histology

Цитирование: Saevec V.V., Vajenin A.V., Jarov A.V., Chernova L.F., Shimotkina I.G., Gybaidyllina T.N. et al. Features multicomponent treatment of locally advanced cervical cancer account histological structure of the tumor. Malignant Tumours 2015; 2:40-45

DOI: 0.18027/2224-5057-2015-2-40-45

САЕВЕЦ В. В., ВАЖЕНИН А. В., ЖАРОВ А. В., ЧЕРНОВА Л. Ф., ШИМОТКИНА И. Г., ГУБАЙДУЛЛИНА Т. Н., КРАВЧЕНКО Г. Р.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и составляет около 12–20% злокачественных новообразований женских половых органов [4].
В настоящее время РШМ занимает второе место в мире по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, и второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет, уступая только раку молочной железы [10, 11, 12].

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевое лечение, хирургическое лечение.

Контактная информация:

Саевец Валерия Владимировна – врач-онколог, ГБУЗ «Челябинский областной онкологический диспансер», г. Челябинск, e-mail: lalili2013@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович – заслуженный врач РФ, член-корр., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск, e-mail: Chelonco@mail.ru

Жаров Александр Владимирович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ЧелГМА, г. Челябинск

Чернова Людмила Федоровна – к.м.н., зав. отделением онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Шимоткина Ирина Григорьевна – к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Губайдуллина Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-онколог ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Кравченко Галина Рудольфовна – к.м.н., врач-онколог ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

VALERIYA CAEVEC, ANDREJ VAZHENIN, ALEKSANDR ZHAROV, LYUDMILA CHERNOVA, IRINA SHIMOTKINA, TAT'YANA GUBAJDULLINA, GALINA KRAVCHENKO

Cancer of the cervix (cervical cancer) is one of the most common cancer and is about 12–20% of malignant neoplasms of the female genital organs [4].

Currently, cervical cancer is the second largest in the world in the incidence of all cancers of the female reproductive system, and second place in the structure of cancer mortality in women aged under 45 years, second only to breast cancer [10, 11, 12].

Key words: cervical cancer; chemoradiotherapy; surgery.

Contakts: Saevec V.V., Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation, lalili2013@mail.ru.

В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Ведущую роль играет лучевая терапия. Её, как самостоятельный метод, а также в плане комбинированного и комплексного лечения, используют более чем у 90% пациенток. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты. Применение полихимиотерапии позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство.

Преимуществами хирургического метода являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища. Кроме того, во время операции у хирурга есть возможность оценить истинное распространение опухолевого процесса (отдалённые метастазы, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, распространение по брюшине) и тем самым уточнить стадию заболевания. В свою очередь выполнение операции позволяет удалить химио- и радиорезистентные клетки, которые в последующем могут приводить к неизреченности процесса и локо-регионарным рецидивам заболевания.

Тенденцией последних лет является уменьшение удельного веса пациенток с плоскоклеточным РШМ и увеличение железистого и железисто-плоскоклеточного гистологических вариантов опухоли. В литературе до сих пор нет единого мнения о роли гистологической структуры опухоли при выборе метода лечения и оценке прогноза заболевания.

В этой связи актуальность проблемы выбора тактики лечения и оценки прогноза заболевания у больных местно-распространённым РШМ в зависимости от варианта гистологического строения опухоли не вызывает сомнений.

Цель исследования

Уточнить прогноз заболевания у больных местно-распространенным РШМ IIB-IIIB стадиями на основании изучения отдалённых результатов многокомпонентного лечения с учётом морфологического варианта опухоли.

Материалы и методы

За период с января 2000 г. по декабрь 2010 г. было проведено ретроспективное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и ОАО «РЖД» Дорожная клиническая больница. Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 152 больными с диагнозом: РШМ IIB-IIIB стадиями заболевания, получившими многокомпонентное лечение. Перед началом лечения всем пациенткам проводилось комплексное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, жалоб, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальный и ректовагинальный осмотр, пересмотр гистологического исследования биопсийного материала с места жительства.

В соответствии с целью исследования все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую составили пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) – 99 (65,1%) человек. Вторую – 53 (34,9%) больные с железисто-плоскоклеточным раком (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ), данные два гистологических типа с учетом наличия железистого компонента были условно объединены в одну группу.

В зависимости от местного распространения опухоли больные с ПлРШМ разделены на две подгруппы пациенток: первая – 71 (71,7%) человек (T2bNxM0) и вторая – 28 (28,3%) больных (T3bNxM0).

Второй гистологический тип: ЖПлРШМ и АКШМ, также разделен на две подгруппы: 30 (56,6%) человек (T2bNxM0) и 23 (43,4%) пациентки (T3bNxM0).

Медиана возраста больных с местно-распространенным ПлРШМ II стадии составила 37,3 лет, с III стадией – 38,1 лет в группе с АКШМ и ЖПлРШМ II стадии – 46,3 лет, с III стадией – 45,9. Следовательно, по возрасту больные отличались. В группе с аденогенными формами преобладали пациентки старше 45 лет, в группе с ПлРШМ – от 25 до 39 лет ($p<0,05$).

Поскольку важным фактором, влияющим на прогноз заболевания, является форма роста первичной опухоли, был проведен сравнительный анализ по данному признаку между группами.

У больных с ПлРШМ II и III стадии преобладала экзофитная форма роста опухоли – 57,7% и 60,7%. При аденогенных формах при II и III стадии существенно чаще встречалась эндофитная форма роста – 50,3% и 60,9% наблюдений. Смешанная форма диагностировалась не часто при всех гистологических вариантах. Рост железистого рака в превалирующем числе случаев начинается в цервикальном канале, что и обусловливает чаще всего эндофитный рост опухоли.

При внеорганном распространении опухоли было выявлено, что при всех гистологических типах опухоли у пациенток преобладающим вариантом был влагалищно-параметральный вариант. Поражение параметральной клетчатки встречалось с одной и двух сторон в виде различной выраженности опухолевых инфильтратов, распространяющихся вплоть до стенки таза при третьей стадии болезни.

По степени дифференцировки больные распределились следующим образом: при ПлРШМ у 73 (73,1%) – умеренная дифференцировка, 26 (26,3%) женщин – низкая дифференцировка опухоли. При аденогенных формах 39 (73%) больных – с умеренно дифференцированными опухолями и 14 (26,4%) – с низкой степенью дифференцировки. Таким образом, группы между собой сопоставимы.

Всем больным на первом этапе было проведено 2 цикла химиотерапии. В подгруппах 1 и 2 использовалась схема LFP, которая заключалась в пероральном приёме ломустина 80 мг/м^2 в первый день, 5-фторурацил по 350 мг/м^2 со 2 по 6 дни внутривенно капельно, цисплатин 100 мг/м^2 на 7 день. Интервал между циклами химиотерапии составлял 3 недели. В подгруппах 3 и 4 химиотерапия проводилась по схеме CAP, которая заключалась во внутривенном введении препаратов цисплатина в дозе 80 мг/м^2, циклофосфана 800 мг/м^2, доксорубицина 80 мг/м^2 в первый день лечения.

При полной или частичной резорбции опухоли и исчезновении инфильтратов в параметриях выполнялось хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса).

Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. Послеоперационное лечение местно-распространённого рака шейки матки проводилось до суммарной очаговой дозы в точке В 40–50 Гр. Облучение в статическом или подвижном режиме планировалось с учетом неблагоприятных прогностических факторов (глубокая инвазия, распространение опухоли на тело матки, метастазы в регионарные лимфатические узлы). При наличии вышеперечисленных факторов облучение начиналось со статического режима до СОД в точке В 20 Гр (РОД 2 Гр в т. В), затем в подвижном режиме до СОД 50 Гр в т. В (РОД 2 Гр в т. В). В статическом режиме облучение начинали на аппарате «Theratron Elite 80», или ускорителе «SL 15» или «Electa Synergy» с двух открытых полей, S=16x18–20 см, разовая очаговая доза 2 Гр в точку В до СОД 20 Гр в т. В, затем в режиме двухосевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей, S=6x18–20 см, расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр. При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах ДГТ проводили до СОД 40 Гр в точке В в режиме 2-осевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей, S=6x18–20 см, расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, РОД 2 Гр в т. В. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов послеоперационное облучение проводилось в ротационном режиме до СОД 40 Гр.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для сравнения групп больных по количественным признакам, имеющим нормальное распределение, использовались методы параметрической статистики – критерий Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности (хи-квадрат по методу Пирсона). Для сравнения качественных признаков, имеющих малое абсолютное значение, использовался точный двусторонний критерий Фишера.

Результаты исследования

Эффективность проведенного лечения оценивалась с помощью показателей безреци-

дивной и общей выживаемости. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления первого рецидива заболевания. Общая выживаемость рассчитывалась от времени начала специального лечения до наступления смерти больного от любой причины.

Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено после хирургического вмешательства у 32 (21,1%) больных. В группе с ПлРШМ II стадии и АКШМ с ЖПлРШМ II стадии 13 (12,9%) пациенток после хирургического лечения с подтвержденными метастазами в подвздошные лимфатические узлы и изначально со стадией T2вNxM0 (IIB стадия) рестадированы в T2вN1M0 (IIIB стадия). В группе с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ III стадии из 51 женщины со стадией T3вNxM0 (IIIB стадия) у 19 (37,3%) пациенток диагностированы метастазы в подвздошные лимфатические узлы – T3вN1M0 (IIIB стадия). Таким образом, метастатическое поражение лимфатических узлов диагностировано у 21 (21,2%) пациентки с ПлРШМ и у 11 (20,8%) с аденогенными формами рака – 5 (29,4%) с ЖПлРШМ и 6 (16,7%) с АКШМ.

При сравнительном анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами вне зависимости от стадии заболевания показатели одногодичной выживаемости составили 98 и 97% (P>0,05), трехлетней – 95 и 88% (P>0,05), пятилетней – 92 и 79% (P<0,05), десятилетней – 73 и 67% (P<0,05). Таким образом, выживаемость больных при плоскоклеточном гистологическом варианте РШМ достоверно выше, чем при аденогенных формах.

При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ без хирургического рестадирования показатели общей трехлетней выживаемости составили 100 и 90% (P>0,05), пятилетней – 98 и 79% (P<0,05), десятилетней – 83 и 63% (P<0,05). После рестадирования показатели трехлетней выживаемости составили 100 и 90,9% (P>0,05), пятилетней выживаемости – 100 и 80,2% (P<0,05), десятилетней выживаемости – 88 и 71% (P<0,05). Следовательно, выживаемость при II стадии при ПлРШМ статистически достоверно выше при достижении пятилетних показателей, а хирургическое лечение позволяет достоверно определить стадию заболевания, прогноз и подобрать четкую тактику адьювантной терапии.

Общая трехлетняя выживаемость больных с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ при III стадии заболевания до оперативного лечения составила 85 и 82% (P>0,05), пятилетняя – 78 и 77% (P>0,05), десятилетняя – 55 и 75% (P<0,05). После рестадирования показатели выживаемости составили 87,2 и 80,5% (P>0,05), пятилетней – 79,6 и 78,1% (P>0,05), десятилетней – 54 и 60% (P>0,05).

Таким образом, группа с ПлРШМ при третьей стадии болезни после рестадирования имеет практически одинаковые показатели общей выживаемости как при железистых формах, что объясняется большим количеством больных с метастазами в лимфатических узлах, как наиболее неблагоприятного фактора прогноза.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди анализируемых гистологических вариантов РШМ больные отличались со статистической достоверностью по возрасту – при аденогенных формах преобладали пациентки от 50 лет и старше, при ПлРШМ преобладал более молодой возраст от 30 до 45 лет, что по-видимому связано с гормональными изменениями. Наиболее благоприятным течением характеризуется плоскоклеточный рак шейки матки – показатели общей выживаемости в данной группе пациенток были на всем сроке наблюдения выше, чем в группах с АКШМ и ЖПлРШМ. Таким образом, можно сделать вывод, что аденогенные формы рака шейки матки должны рассматриваться как наиболее агрессивные опухоли с неблагоприятным прогнозом, по сравнению с ПлРШМ, течение которого в целом носит более благоприятный прогноз. Адекватное хирургическое стадирование позволяет определить истинную стадию заболевания, исключить отдаленные метастатазы, удалить радиорезистентные клетки и провести многокомпонентное лечение.

Для исключения отдаленных метастазов (особенно метастазы в парааортальные лимфатические узлы) пациенткам, которые являются кандидатами для многокомпонентного лечения нужно рекомендовать ПЭТ-КТ перед началом специального лечения.

Литература

1. Антипов В. А., Новикова О. В., Балахонцева О. С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки // Сибирский онкологический журнал.– 2010.– № 1 (37) – С. 5–11.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии.– С-Пб., 2002–544 с.
3. Важенин А. В., Жаров А. В., Шимоткина И. Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии.– М., 2010.– С. 6–33.
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.– 2010.– Т. 21, № 2 (приложение 1).– 160 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой.– М., 2013.– 289 с.
6. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты / P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagninetal. // Сибирский онкологический журнал.–2012.– № 3 (51).– С. 14–21.
7. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения / Л. А. Коломиец, А. В. Важенин, О. Н. Чуруксаева и совт. // Современная онкология.– 2005.– Т. 7, № 4.– С. 197–201.
8. Alfsen G. C., Kristensen G. B., Skovlund E. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix // Cancer.– 2001.– Vol. 92.– P. 2471–2483.
9. Aoki Y., Sato T., Watanabe M., Sasaki M. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocrcinoma. // GynecolOncol.– 2001.– Vol. 81 (3).– P. 496–9.
10. Сухин В. С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки // Онкология.– 2008.– Т. 10, № 3.– С. 374–376.
11. Шакирова Э. Ж. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов и др. // Казан. мед. журн.– 2007.– № 6.– С. 627–630.
12. Шакирова Э. Ж. Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного рака шейки матки / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов // Онкология. Диагностика.– 2007.– № 5.– С. 28–31.

References

1. Antipov V.A., Novikova O.V., Balakhontseva O.S. Organ-sparing treatment of early-stage invasive cervix adenocarcinoma. Siberian oncological journal. 2010.– № 1 (37) – p. 5–11.
2. Bohman Ya.V. Oncogynecology guideline. St. Petersburg, 2002 – p.544.
3. Vazhenin A.V., Zharov A.V., Shimotkina I.G. Actual questions in clinical oncogynecology. Moscow, 2010, p, 6–33.
4. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS in 2008. Herald of Blokhin N.N. ROSC of RAMS.– 2010. Vol.21, № 2, p.160.
5. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow, 2013. P.289.
6. P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagninetal. Early-stage cervix cancer treatment: survival, complications and economic aspects. Siberian oncological journal, 2012. № 3 (51).– p.14–21.
7. Kolomiets L.A., Vazhenin A.V., Churuksaeva O.N. et al. Locally-advanced cervix cancer: chemoradiotherapy possibilities. Modern oncology, 2005. Vol.7. № 4.– p.197–201.
8. Alfsen G. C., Kristensen G. B., Skovlund E. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix // Cancer.– 2001.– Vol. 92.– P. 2471–2483.

9. Aoki Y., Sato T., Watanabe M., Sasaki M. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocrcinoma. // GynecolOncol.– 2001.– Vol. 81 (3).– P. 496–9.
10. Sukhin V.S. Metastatic lesions of ovary in cervix cancer patients. Oncology, 2008. Vol.10. № 3.– p.374–376.
11. Shakirova E.Zh., Mullagalieva A.M., Khasanov R.Sh. Locally-advanced cervix cancer: diagnostics and treatment problems. Kazan medical journal, 2007. Vol.5. p,627–630.
12. Shakirova E.Zh., Mullagalieva A.M., Khasanov R.Sh. Diagnostics and treatment problems of locally-advanced cervix cancer. Oncology. Diagnostics. 2007. № 5.– p. 28–31.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО УРОЛОГОВ

XV КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

18–20 сентября 2015, Санкт-Петербург
Конгрессно-выставочный центр «Экспофорум»

С УЧАСТИЕМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ eau

В нынешнем году конгресс станет по-настоящему международным событием!

Конгресс проводится с расширенным участием EAU

50% пленарных докладов читаются зарубежными специалистами

В работе конгресса планирует участвовать свыше 1300 специалистов из России и стран СНГ. Более 100 ведущих урологов Европы посетят Конгресс

Площадь выставки – более 1500 м², на которой продемонстрируют свою продукцию свыше 70 компаний

Мероприятие входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2015 год

Организаторы

По всем вопросам, касающимся участия в конференции делегатов (регистрация, оплата участия, участие в гала-ужине, общая информация) и юридических лиц (спонсорство и выставка), обращайтесь в компанию «СТО Конгресс».

CONGRESS

Папета Артем
105613, г. Москва, Измайловское шоссе 71, стр 8
Тел.: +7 (495) 646 01 55
Факс: +7 (495) 960 21 91
www.ctocongress.ru

www.congress-rou.ru

Билобарное стентирование при опухолевом поражении печеночных протоков

Bilobar stenting for tumors of the intrahepatic bile ducts

Цитирование: Korolev M.P., Fedotov L.E., Avanesian R.G., Lepekhin G.M. Belobar stenting in malignant invasion of the hepatic ducts. Malignant Tumours 2015; 2:46-52

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-46-52

КОРОЛЕВ М. П., ФЕДОТОВ Л. Е., АВАНЕСЯН Р. Г., ЛЕПЕХИН Г. М., АМИРХАНЯН Т. В.

В статье представлен опыт лечения тяжелой группы пациентов с проксимальными опухолями желчевыводящих путей с поражением печеночных протоков. Из 1170 больных, которым выполнены стентирующие малоинвазивные операции при опухолевом поражении желчных протоков, в 212 случаях эндопротезирование выполнено при опухоли Клатскина, метастатическом поражении печени и лимфатических узлов гепатодуоденальной связки. Применялась двухэтапная методика восстановления проходимости желчных протоков, при которой эндопротезирование выполнялось в большинстве случаев после предварительной наружной декомпрессии билиарной гипертензии. У 207 больных установлены 2 стента с целью реканализации протоков, пораженных опухолью, у 5 пациентов – 3 стента. Авторами разработан алгоритм ведения больных в послеоперационном периоде с целью подготовки больного к возможному радикальному оперативному вмешательству, благодаря чему в 6 случаях удалось выполнить резекцию печени. В послеоперационном периоде после радикальных операций умер 1 пациент, после стентирующих операций при проксимальном поражении желчных протоков летальность составила 11,8%. Авторы показали эффективность малоинвазивных технологий при восстановлении проходимости опухолью пораженных печеночных протоков, что позволяет увеличить медиану выживаемости больных с проксимальными опухолями желчных протоков, а также подготовить небольшую группу больных к радикальному оперативному вмешательству.

Ключевые слова: стентирование желчных протоков, малоинвазивная хирургия, механическая желтуха.

Контактная информация:

Королев Михаил Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным СПбГПМУ (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), председатель Российского эндоскопического общества

Федотов Леонид Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры Общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим

MIHAIL KOROLEV, LEONID FEDOTOV, RUBEN AVANESYAN, GEORGIJ LEPEKHIN, T. AMIRKHANYAN

The article presents the experience of treating severe group of patients with proximal tumors of the biliary tract with lesions of the hepatic ducts. Of 1170 patients who underwent minimally invasive surgery for neoplastic lesions of the bile ducts, in 212 cases, stenting is performed when the tumor Klatskin, metastatic liver lesions and lymph nodes of the hepatoduodenal ligament. Used two-stage method of restoring patency of the bile ducts, in which the endoprosthesis was performed in most cases after a preliminary external decompression of biliary hypertension. In 207 cases was installed 2 stent in hepatic duct, in 5 cases – 3 stent. The authors have developed an algorithm for the management of patients in the postoperative period to prepare the patient for a possible radical surgical intervention, resulting in 6 cases it was possible to perform liver resection. In the postoperative period after radical surgery 1 patient died, after stenting operations in proximal tumor of the bile ducts mortality was 11.8%. The authors showed the effectiveness of minimally invasive technologies for restoring the patency of the tumor affected the hepatic ducts, which increases the median survival of patients with proximal tumors of the bile ducts, and also prepare a small group of patients for radical surgery.

Key words: stenting of the bile duct, minimally invasive surgery, juundice

больным СПбГПМУ, заведующий 5 хирургическим отделением СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург

Аванесян Рубен Гарриевич – к.м.н., доцент кафедры Общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным СПбГПМУ, врач-хирург 5 хирургического отделения СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург, e-mail: av-ruben@yandex.ru

Лепехин Георгий Михайлович – аспирант кафедры Общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным СПбГПМУ, врач отделения ультразвуковой диагностики СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург

Contakts:
Avanesyan Ruben Garriewicz, St. Petersburg city budget healthcare institution «City Mariinsky hospital», e-mail: av-ruben@yandex.ru

Число больных с опухолями желчных протоков, печени и поджелудочной железы, а также с метастатическим поражением лимфатических узлов ворот печени, которые могут вызвать билиарную гипертензию, за последние десятилетия неуклонно растет [5]. Общеизвестно, что присоединившийся синдром механической желтухи у таких пациентов заметно ухудшает клиническое состояние в связи с возникновением печеночной недостаточности [2]. Основная причина функциональной недостаточности печени при билиарной гипертензии, как считают многие авторы, некроз и апоптоз гепатоцитов [3]. Определенно есть прямая взаимосвязь между степенью билиарной гипертензии и патологическими изменениями на клеточном уровне в паренхиме печени. Высокий процент послеоперационных осложнений, значительная летальность, достигающая до 20–40%, заставляют специалистов искать новые методы декомпрессии желчных протоков в предоперационном периоде.

Своевременная декомпрессия желчных протоков вместе с адекватной дезинтоксикационной терапией в пред-, интра- и послеоперационном периоде являются основными критериями достижения положительного результата в лечении столь тяжелой группы больных [1, 4]. Несомненно ранняя диагностика билиарной гипертензии в современных условиях – это значительный вклад в залог успешной декомпрессии желчных протоков и разрешения механической желтухи, что заметно улучшает результаты лечения. Благодаря внедрению в медицинскую практику современных методов обследования, а также общедоступности ультразвукового исследования, в диагностике таких опухолей, как новообразования билиопанкреатодуоденальной зоны, появился большой прогресс. Ультразвуковое исследование – наиболее распространенный метод диагностики данной патологии. Аппараты с высокой разрешающей способностью в настоящее время позволяют не только определить уровень блока желчных протоков, но и в «руках» опытного специалиста уже при первичном осмотре определить причину обтурации. Более точную топическую диагностику и причину возникновения блока внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков можно получить при использовании диагностических аппаратов магнитно-резонансной и компьютерной томографии [6, 16]. Применение современных методов диагностики не только позволяет получать исчерпывающую информацию о причине и характере обтурации при билиарной гипертензии, но и позволяет обеспечить визуальный контроль для малоинвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков. Наиболее тяжелая группа больных с механической желтухой – это пациенты с проксимальными опухолями желчных протоков с разобщением долевых печеночных протоков [7]. Данная группа больных встречается редко, по данным многих авторов от 4 до 7% среди всех злокачественных новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны [9]. До недавнего времени эти пациенты считались бесперспективными, методы декомпрессии желчных протоков были несовершенными. Технические разработки в сфере интервенционных технологий, улучшение качества визуального контроля малоинвазивных опе-

раций, мультидисциплинарный подход к лечению больных с проксимальными опухолевыми заболеваниями желчных протоков существенно продвинули вперед решение проблемы декомпрессии билиарной гипертензии у данных пациентов [10, 12, 13]. Но, однако, до настоящего времени остается высоким процент послеоперационных осложнений и летальности как после радикальных, так и после малоинвазивных интервенционных операций на желчных протоках и при гепатоцеллюлярном раке, что связано с анатомическими особенностями взаимоотношения протоков с окружающими органами и тканями [8, 11, 17]. В связи с этим разработка алгоритма ведения больных в послеоперационном периоде, предоперационная подготовка больных, а также дифференциальный подход к дальнейшему лечению больных, исходя из полученных данных после комплексного обследования в предоперационном и послеоперационном периоде, являются приоритетными направлениями развития малоинвазивной интервенционной гепатобилиарной хирургии [14, 15]. В конечном итоге решение вышеуказанных задач приведет к повышению коэффициента резектабельности новообразований проксимальных отделов желчных протоков, а также к возможности подготовить больных на паллиативную терапию опухоли.

Материалы и методы

С 2006 по 2014 гг. в 5 хирургическом отделении СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» (база кафедры Общей хирургии с курсом эндоскопии СПбГПМУ) выполнены стентирующие операции при билиарной гипертензии опухолевого генеза гепатопанкреатодуоденальной зоны у 1170 пациентов. В 212 случаях билиарный блок распространялся на печеночные протоки с разобщением последних. Из этих пациентов женщин было 117, мужчин – 95. Возраст больных от 22 до 87 лет. С целью декомпрессии желчных протоков на первом этапе малоинвазивного лечения применяли наборы доступа к протокам, проводники, манипуляционные катетеры и дренажи фирм СООК и Boston Scientific. Протезирование осуществляли стентами фирмы M. I. Tech и СООК. Визуальный контроль во время интервенционных манипуляций выполняли аппаратом ультразвуковой диагностики Voluson фирмы GE (США) и рентгенологической установкой Veradius типа «С»-дуги фирмы Philips (Нидерланды).

Результаты и их обсуждение

Больные с проксимальным блоком на уровне долевых печеночных протоков разделены на 3 группы: 1-я группа – больные с опухолью желчных протоков – холангиокарцинома (108 больных), 2-я группа – с опухолью желчного пузыря с прорастанием долевых протоков [23 больных], 3-я группа – с гепатоцеллюлярным раком, метастатическим поражением печени и лимфатических узлов со сдавлением внутрипеченочных желчных протоков [81 больной]. Всех этих больных объединяют схожие клиническая картина, алгоритм обследования, тактика предоперационной подготовки, методы декомпрессии желчных протоков. Кроме того, в подавляющем большинстве эти пациенты, несмотря на относительно небольшие размеры опухоли, к моменту поступления в стационар с диагнозом механическая желтуха не подлежали радикальной операции. В связи с этим интервенционные малоинвазивные декомпрессионные операции при билиарной гипертензии у пациентов с проксимальными опухолями и метастатическим поражением печеночных протоков являются не только подготовительным этапом к возможному радикальному оперативному вмешательству, но и в основном окончательным методом помощи больным.

Ультразвуковое исследование, с нашей точки зрения, несправедливо считается лишь предварительным этапом диагностики патологии желчных протоков, печени и гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые могут вызвать механическую желтуху. В нашем исследовании в 87% случаев диагностическая ценность ультразвуковой диагностики позволила не только определить уровень блока желчных протоков, но и с достаточной долей достоверности определить патологический процесс, который вызвал билиарную гипертензию. Кроме того, современные аппараты ультразвуковой диагностики позволяют оценить степень инвазии опухоли в те или иные структуры печени, гепатодуоденальной связки, а также выявить ос-

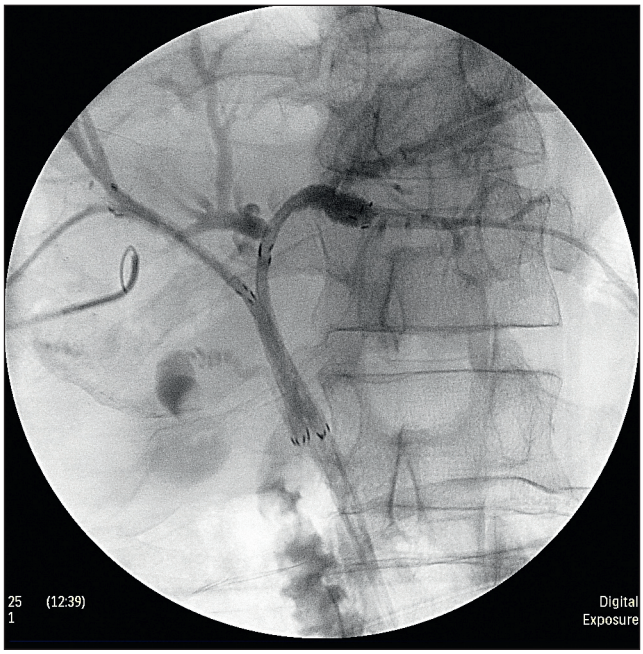


Рис. 1

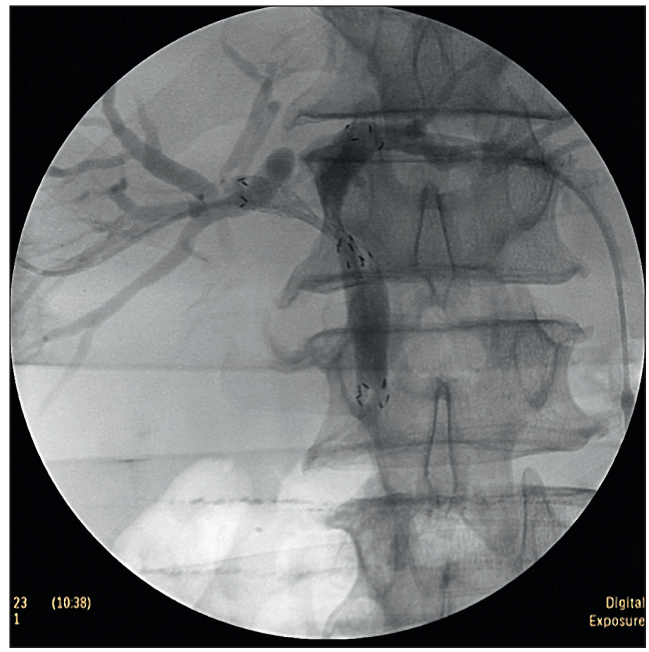


Рис. 2

ложнения, возникающие в результате длительно существующей билиарной гипертензии. Лишь в 38% случаев, кроме ультразвуковой диагностики, с целью уточнения патологического процесса применяли магнитно-резонансную и компьютерную томографию.

Все больные, поступающие с механической желтухой в клинику, подвергались наружной декомпрессии желчных протоков. Сроки декомпрессии зависели от уровня билирубина в крови. В экстренном порядке оперированы больные с показателями билирубина выше 400 ммоль/л. В остальных случаях декомпрессию желчных протоков выполняли в срочном порядке, в течение ближайших 48 часов. Двухэтапный метод восстановления проходимости желчных протоков имеет ряд преимуществ. Во-первых, в течение времени наружные дренажи формируют изолированный от свободной брюшной полости канал для дальнейших манипуляций с протоками. Во-вторых, реканализировать опухолевую стриктуру через расширенный печеночный проток достаточно сложно в виду отсутствия точки опоры для манипуляционного катетера в дилатированном протоке. В-третьих, контролировать внутрипросветные кровотечения эффективнее при наружном дренировании. В-четвертых, существенно снижается риск желчеистечения и кровотечения из транспеченочных каналов. Мы считаем, что целесообразнее протезировать опухолевую стриктуру после снижения показателей билирубина крови ниже уровня 100–150 ммоль/л, но не ранее, чем через неделю после дренирования желчных протоков. Основным принципом стентирования является восстановления проходимости всех изолированных опухолью или метастазами протоков. В нашем исследовании в 5 случаях дренированы и стентированы более двух внутрипеченочных протоков, разобщенных опухолью. В остальных случаях выполняли декомпрессию долевых протоков с дальнейшим стентированием последних. Нужно отметить, что в 19 случаях из 212 не удалось выполнить стентирование опухолью пораженных протоков в связи с техническими сложностями проведения манипуляторов через опухоль в 7 случаях, смерти больных до второго этапа малоинвазивного вмешательства в 12 случаях. При билобарном стентировании в примерно 83% случаях использовали технику «Y»-образной установки стентов в протоки, т.е. соединяли 2 стента, протезирующие долевые протоки, в общем печеночном или желчном протоке (рис. 1, 2). Метод установки стентов по типу цифры «7» использовали у 28 пациентов (рис. 3), обратной цифры «7», т.е. при соединении долевых протоков одним стентом, и соединении правого доле-

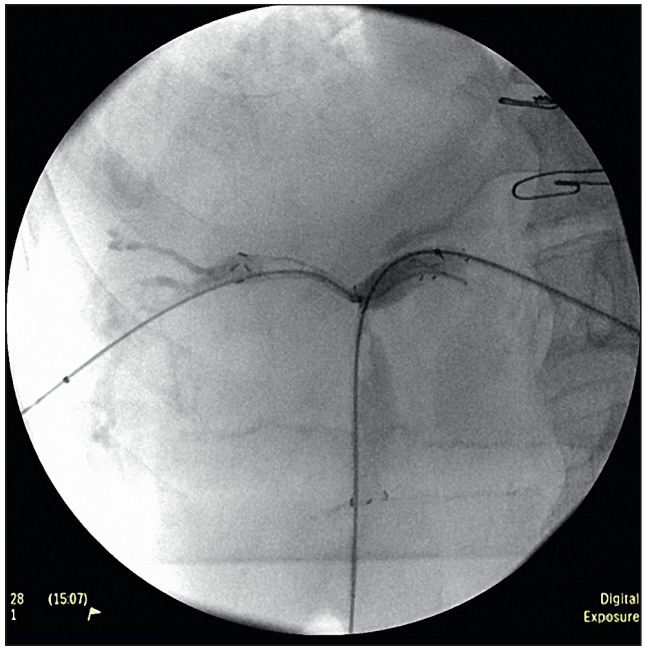


Рис. 3

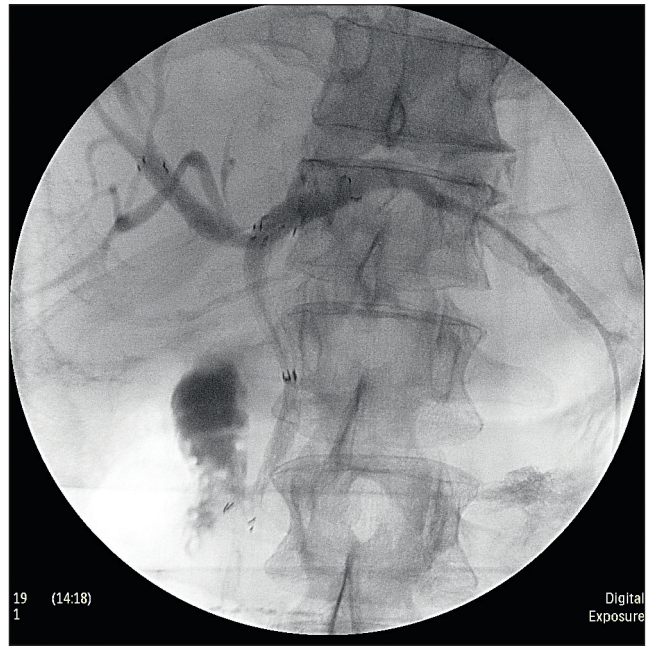


Рис. 4

вого протока с общим желчным протоком другим стентом у 4 пациентов. В 2 случаях стенты установлены по типу буквы «Т» (рис. 4). После стентирующих операций обязательным условием считаем установку страховочных дренажей, которые удаляем после контрольного рентгенологического исследования при констатации факта значимого раскрытия стента для адекватного пассажа желчи через протезированный участок протока. Из осложнений, возникших после малоинвазивных вмешательств на желчных протоках у данной группы больных, нужно отметить: правосторонний гидроторакс у 3 больных; пневмоторакс у 1 больного; асцит-перитонит у 6 больных (инфицирование асцита в результате незначительного поступления желчи рядом с дренажем в брюшную полость); гемобилия, которая купирована консервативными мероприятиями, у 8 больных; холангиогенные абсцессы печени у 4 больных; миграция дренажа из долевого протока в свободную брюшную полость у 1 больного. Необходимо отметить, что во всех случаях осложнения ликвидированы с помощью применения малоинвазивных интервенционных технологий. Нами установлено, что для предотвращения инфицирования асцита после дренирования желчных протоков целесообразнее декомпрессию билиарной системы дополнять дренированием брюшной полости с целью эвакуации асцита во время дренирования и стентирования до этапа удаления страховочных дренажей. Летальность составила 11,8% – 25 пациентов. Причина смертности нарастание полиорганной недостаточности, печеночной недостаточности, истощения организма в связи с распространением онкопроцесса, в 2 случаях ТЭЛА. После стентирующих операций 6 пациентам в дальнейшем выполнены радикальные операции в объеме гемигепатэктомии с резекцией контралатеральной доли печени. В послеоперационном периоде из 6 больных умер 1 пациент.

Выводы

Малоинвазивные технологии в лечении билиарной гипертензии при проксимальных опухолевых поражениях желчных протоков являются эффективным методом помощи больным с онкологическими заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые направлены не только на подготовку больного к возможной радикальной операции, но и в большинстве случаев являются окончательным самостоятельным методом лечения.

Благодаря научно-практической кооперации различных лечебных центров, а именно

центра малоинвазивных технологий с центром комбинированного лечения опухолей печени, желчных протоков, поджелудочной железы, метастатических поражений печени и лимфатических узлов ворот печени, удалось оптимизировать алгоритм диагностики и лечения больных с механической желтухой опухолевого генеза.

Литература

1. Байматов М. С. Оценка эффективности чрескожных эндобилиарных вмешательств в лечении механической желтухи, обусловленной раком проксимальных отделов желчных протоков / М. С. Байматов, А. М. Тибилов // Диагностическая интервенционная радиология.– 2011.– Т. 5.– № 2.– С.14.
2. Беляев А. Н. Интенсивная терапия печеночной недостаточности при механической желтухе / А. Н. Беляев, С. А. Беляев, С. В. Костин и др. // Медицинский альманах.– 2012.– Т. 21.– № 2.– С.167–170.
3. Бойчук С. В. Некроз и апоптоз гепатоцитов и оценка некоторых биохимических параметров крови у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / С. В. Бойчук, Р. Ш. Шаймарданов, М. М. Миннебаев и др. // РЖГГК.– 2007.– № 2.– С.32–36.
4. Борисов А. Е. Эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи / А. Е. Борисов, Н. А. Борисова, В. С. Верховский.– СПб.: Изд-во «Эскулап», 1997.– 152 с.
5. Гусев А. В. Эндобилиарные вмешательства при механической желтухе: автореф. дис. … док. мед. наук.– Москва: Ивановский гос. мед. академия, 2009.– 32 с.
6. Зеленцов М. Е. Роль магнитно-резонансной томографии в выборе тактики ведения пациентов с механической желтухой / М. Е. Зеленцов, Я. Л. Манакова, Г. Н. Толстых, А. П. Дергилев // Бюллетень сибирской медицины.– 2012.– № 5.– С.124–128.
7. Кириллова М. С. Сравнение результатов антеградных вмешательств у больных с проксимальным и дистальным опухолевым билиарным блоком / М. С. Кириллова, Ю. В. Кулезнева, Р. Е. Израилов, Е. Ю. Куприянов // Диагностическая интервенционная радиология.– 2011.– Т. 5.– № 2.– С.23.
8. Кириллова М. С. Осложнения антеградных вмешательств у больных с различным уровнем билиарного опухолевого блока/ М. С. Кириллова, Ю. В. Кулезнева, Р. Е. Израилов, Е. Ю. Куприянов // Диагностическая интервенционная радиология.– 2011.– Т. 5.– № 2.– С.23–24.
9. Курбанова Э. М. Лечение новообразований проксимального отдела внепеченочных желчных протоков / Э. М. Курбанова // Украинский журнал Украины.– 2012.– Т. 18.– № 3.– С.107–112.
10. Назыров Ф. Г. Чрескожно-чреспеченочные эндобилиарные вмешательства в хирургическом лечении больных с проксимальными опухолями желчных протоков / Ф. Г. Назыров, А. И. Икрамов, М. М. Акбаров, О. А. Омонов // Диагностическая интервенционная радиология.– 2011.– Т. 5.– № 2.– С.29.
11. Пархисенко Ю. А. Резекция воротной вены у больных опухолью Клацкина / Ю. А. Пархисенко, Ф. С. Коваленко // Анналы хирургической гепатологии.– 2011.– Т. 16.– № 2.– С.113–114.
12. Хачатуров А. А. Эндобилиарные вмешательства: что нового? / А. А. Хачатуров, С. А. Капранов, Л. С. Коков // Диагностическая интервенционная радиология.– 2011.– Т. 5.– № 2.– С.39–40.
13. Briggs C. D. Investigation and management of obstructive jaundice / C. D. Briggs, M. Peterson // Surgery (Hepatopancreatobiliary).– 2007.– Vol.25.– № 2.– P.74–78.
14. Glazer E. S. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction / E. S. Glazer, M. C. Hornbrook, R. S. Krouse RS. // Journal of Pain and Symptom Management.– 2014.– Vol.47.– № 2.– P.307–314.
15. Liu F. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review / F. Liu, Y. Li, Y. Wei, B. Li // Digestive Diseases and Sciences.– 2011.– Vol.56.– № 3.– P.663–672.
16. Maccioni F. Magnetic Resonance Cholangiography: past, present and future: a review / F. Maccioni, M. Martinelli, N. Al Ansari et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences.– 2010.– № 14.– P.721–725.
17. Qin L.–X. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis / L.–X. Qin, Z.–Y. Tang // World J Gastroenterol.– 2003.– Vol.9.– № 3.– P.385–391.

References

1. Baymatov M.S., Tibilov A.M. Evaluation of efficacy of transcutaneous endobiliary interventions in treatment of mechanical jaundice caused by cancer of proximal biliary tract. Diagnostic interventional radiology. 2011. Vol.5. p.14.
2. Belyaev A.N., Belyaev S.A., Kostin S.V. Intensive care of liver insufficiency caused by mechanical jaundice. Medical almanac. 2012. Vol.21. № 2. p.167–170.
3. Boychuk S.V., Shaymardanov R.Sh., Minnebaev M.M. Necrosis and apoptosis of hepatocytes and evaluation of blood biochemical parameters in patients with mechanical jaundice caused by tumors. RJGHC. 2007. № 2.– C.32–36.
4. Borisov A.E., Borisova N.A., Verhovskiy V.S. Endobiliary interventions in treatment of mechanical jaundice. St.Petersburg. 1997. P.152.
5. Gusev A.V. Endobiliary interventions for mechanical jaundice. Moscow. 2009. P.32.
6. Zelentsov M.E., manakov Ya.L., Tolstyh G.N., Dergilev A.P. The role of MRI in choice of treatment in patients with mechanical jaundice. Siberian medicine bulletin. 2012. № 5. P.124–128.
7. Kirillova M.S., Kulezneva Yu.V., Izrailov R.E., Kupriyanov E.Yu. Comparison of antegrade interventions in patients with proximal and distal biliary block caused by tumor. Diagnostic interventional radiology. 2011. Vol.5. № 2. p.23.
8. Kirillova M.S., Kulezneva Yu.V., Izrailov R.E., Kupriyanov E.Yu. Complications after antegrade interventions in patients with different level of biliary block caused by tumors. Diagnostic interventional radiology. 2011. Vol.5. № 2. p.23–24.
9. Kurbanova E.M. Treatment of proximal biliary tract tumors. Ukrainian medical journal. 2012. Vol.18. № 3.– p.107–112.
10. Nazyrov F.G., Ikramov A.I., Akbarov M.M., Omonov O.A. Percutaneus endobiliary interventions in treatment of proximal biliary tract tumors. Diagnostic interventional radiology. 2011. Vol.5. № 2. p.29.
11. Parkhisenko Yu.A. Portal vein resection in patient with Klatskin tumor. Annals of surgical hepatology. 2011. Vol.16. № 2.– p.113–114.
12. Khachaturov A.A., Kapranov S.A., Kokov L.S. Endobiliary interventions: what's new? Diagnostic interventional radiology. 2011. Vol.5. № 2. p. 39–40.
13. Briggs C. D. Investigation and management of Briggs C. D. Investigation and management of obstructive jaundice / C. D. Briggs, M. Peterson // Surgery (Hepatopancreatobiliary).– 2007.– Vol.25.– № 2.– P.74–78.
14. Glazer E. S. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs surgical bypass in the palliative management of malignant biliar y obstruction / E. S. Glazer, M. C. Hornbrook, R. S. Krouse RS. // Journal of Pain and Symptom Management.– 2014.– Vol.47.– № 2.– P.307–314.
15. Liu F. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review / F. Liu, Y. Li, Y. Wei, B. Li // Digestive Diseases and Sciences.– 2011.– Vol.56.– № 3.– P.663–672.
16. Maccioni F. Magnetic Resonance Cholangiography: past, present and future: a review / F. Maccioni, M. Martinelli, N. Al Ansari et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences.– 2010.– № 14.– P.721–725.
17. Qin L.– X. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis / L.– X. Qin, Z.– Y. Tang // World J Gastroenterol.– 2003.– Vol.9.– № 3.– P.385–391.

Нарушения системы гемостаза в колоректальной хирургии

Hemostasis disorders in colorectal surgery

Цитирование: Khachaturova E.A., Savushkin A.V., Gubko A.V., Musin I.I., Eroshkina T.D., Kameneva A. V. Coagulation abnormalities in colorectal surgery. Malignant Tumours 2015; 2:54-63

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-54-63

ХАЧАТУРОВА Э. А., САВУШКИН А. В., ГУБКО А. В., МУСИН И. И., ЕРОШКИНА Т. Д., КАМЕНЕВА А. В.

В статье обсуждаются изменения в системе гемостаза, обусловленные разными причинами (при хирургическом лечении колоректального рака – 24 больных, операции после химиолучевой терапии – 27 пациента, комбинированные операции с резекцией печени при метастазах колоректального рака – 24 больных). Сравнительная оценка показателей системы гемостаза и клинические данные позволили выявить нестабильность данной системы в разных группах и возможность развития как тромботических осложнений, так и опасности развития периоперационного неуправляемого кровотечения. Наибольшая частота нарушений в системе гемостаза отмечена при комбинированных симультанных вмешательствах и обширной резекции печени. Специфическая антикоагулянтная профилактика требует динамического мониторинга как со стороны свертывающих факторов, так и антикоагулянтов.

Ключевые слова: система гемостаза, колоректальный рак, метастазы печени, антикоагулянтная профилактика, фраксипарин.

Контактная информация:

Хачатурова Эльмира Александровна – д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва, e-mail: elha42@mail.ru

Савушкин Александр Владимирович – заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва

Губко Артем Викторович – м.н.с. отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва

Мусин Ильдар Ибрагимович – к.м.н., руководитель клинико-биохимической лаборатории ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва, e-mail: gnck@tsr.ru

Ерошкина Татьяна Дмитриевна – научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва

Каменева Анна Викторовна – заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва

EHL'MIRA HACHATUROVA, ALEKSANDR SAVUSHKIN, ARTEM GUBKO, IL'DAR MUSIN, TAT'YANA EROSHKINA, ANNA KAMENEVA

This article tells about changes in hemostasis due to various factors (colorectal cancer surgery – 24 patients, 27 patients after radiochemotherapy, simultaneous operations on liver and intestines in patients with metastases of colorectal cancer – 24 patients). The evaluation of hemostatic factors and clinical data could prove instability in hemostasis in various groups and the possibility of either thromboembolic or hemorrhagic complications. The majority of abnormalities was proven to be in simultaneous operations on colon and liver, especially extensive liver resections. The coagulation profile should be continiously monitored when you deal with thromboembolism prophylaxis.

Key words: hemostasis, colorectal cancer, metastases in liver, thromboembolism prophylaxis, fraxiparine.

Contakts: Khachaturova E.A., State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia, e-mail: elha42@mail.ru

Рак прямой кишки в структуре онкологической заболеваемости среди населения России занимает третье место и достигает 10,2% [6]. Мировой стандартный показатель смертности при раке прямой кишки составляет 7,4, европейский – 11,1. Показатель смертности у мужчин равен 9,6 и 14,4, а у женщин – 5,5 и 8,1. Удельный вес больных раком прямой кишки в запущенном состоянии (III стадии опухоли) составляет 30,5%, (IV стадии) – 26,5% [6]. В клинике ГНЦ колопроктологии выполняются различные оперативные вмешательства при раке ободочной и прямой кишки – как одномоментные, так и комбинированные с резекцией печени при наличии метастазов. С 1980 г. развилось представление о неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ), при которой химиотерапию и лучевую терапию назначают до операции. При этом преследуется цель: уменьшить массу опухоли, снизить стадию заболевания, облегчить выполнение хирургического вмешательства [9, 10, 11]. В подавляющем большинстве, противоопухолевая терапия вызывает поражение системы кроветворения, повреждение функции печени, нарушение гемореологии и микроциркуляции. Кроме того, лучевая терапия представляет угрозу для жизни больного, так как обладает нефро- и гепатотоксичностью, а также нейротоксичностью [12]. Однако в литературе нет указаний на особенность выполнения операций у онкологических больных раком прямой кишки в связи с комплексным применением химиолучевой терапии, которая сама может провоцировать сдвиги в системе гемостаза и повышает риск тромбоэмболических осложнений – с одной стороны, а с другой – неуправляемой коагулопатии.

С появлением новых медицинских технологий и инструментов, хирурги получили возможность активнее оперировать, разрабатывать новые виды и модификации сложнейших вмешательств. При метастазировании опухолевого процесса все чаще решаются на комбинированные операции, т.е. резекцию кишки и удаление метастазов в печени, а также повторные операции на печени – гемигепатэктомию. Результаты лечения рака толстой кишки при метастазах в печени – вселяют весьма оптимистические надежды на выздоровление при патологии этого жизненно важного органа. По данным РОНЦ РАМН, больные, оперированные на печени, имеют 5 летнюю выживаемость, что составляет по данным разных авторов 17–23,1% [8, 9]. Полагают, что эти успехи связаны не только с более радикальной техникой операций, также совершенствованием комбинированного метода лечения опухолей, включающего химиотерапию [9, 10, 11]. Среди послеоперационных осложнений при резекции печени важное место имеет профузное кровотечение и возможность развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) – с одной стороны, а с другой – развитие тромбоэмболических осложнений [8, 9, 13]. Так, ведущее значение после обширных резекций печени, по данным этих авторов, занимает острая печеночная недостаточность – 21%, и 4% послеоперационное кровотечение в зоне операции. Геморрагические осложнения могут быть обусловлены тромбоцитопенией, в связи с чем некоторые исследователи рекомендуют трансфузии концентрата тромбоцитов [4]. Однако имеются указания, что применение химиотерапии при обширной резекции печени не приводят к увеличению интраоперационной кровопотери [8]. В это же время, возможность развития дисфункции системы гемостаза отмечают исследователи при операциях кардиохирургического профиля, челюстно-лицевой и абдоминальной хирургии, а также у больных терапевтического профиля с внебольничной пневмонией [1, 3, 7, 12]. Антикоагулянтная профилактика, в плане доказательной медицины, является одним из эффективных методов и позволяет значительно снизить летальность при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а выбор рекомендуемых препаратов варьирует в широких пределах [14, 15, 17]. На современом этапе с целью профилактики тромботических осложнений при абдоминальных, травматологических операциях и колоректальном раке рекомендуется применять низкомолекулярные гепарины [15, 17]. Однако мы не встретили специальных исследований о состоянии системы гемостаза при комбинированных операциях удаления прямой кишки и опухолевых метастазов в печени. Не достаточно изучено состояние системы свертывания крови во время хирургического вмешательства после комбинированного метода, как неоадьювантной химиолучевой терапии у данных больных. Нет четких показаний

и противопоказаний к назначению антикоагулянтов у пациентов на этапах хирургического лечения с колоректальным раком и метастазами в печень.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование у 75 больных колоректальным раком. Статистическая обработка проводилась применением параметрического метода по нормальному распределению. Контрольную группу составили 24 пациента, которым проведено оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки, им в дооперационном периоде не применялась химиолучевая терапия (мужчин – 14, женщин – 10). Средний возраст составил 64,8±9,5. Во время операции кровопотеря составила 80,3±19,2 мл. В данной группе больных препараты крови не применялись. Инфузионно-трансфузионная (ИТТ) терапия во время операции включала переливание коллоидов с кристаллоидами в соотношении 1:2. Объем ИТТ составила 23,0±8,15 мл/кг массы тела. В состав коллоидов включался препарат «Гелофузин». При выборе препарата для профилактики тромботических осложнений мы применили низкомолекуляный гепарин (фраксипарин 0,3 п/к) до операции за 12 часов, и после операции назначался в той же дозе через 12 и последующие дни послеоперационного периода. Во вторую группу были включены 27 пациентов с колоректальным раком, которым проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ), из них – 11 мужчин, 6 – женщин. Средний возраст составил 63,3±12,4. Хирургическое лечение при раке прямой кишки в нашей клинике проводилось после ХЛТ, которая включала следующие препараты: 5-фторуроцил (2,5 г), цисплатин (90 мг) в сочетании с лучевой терапией в дозе (40 грей). В данной группе ИТТ терапия во время операции включала переливание коллоидов с кристаллоидами в соотношении 1:2. Кровопотеря в среднем в данной группе составила 125,5±17,4 мл. Объем ИТТ составил 22,52±4,6 мл/кг массы тела. Из препаратов крови трем больным переливалась свежезамороженная плазма для восполнения факторов свертывания крови, связанной с повышенной кровоточивостью из операционной раны, а также транексамовая кислота по показаниям. В состав коллоидов включался также препарат «Гелофузин». Для профилактики тромботических осложнений мы применили низкомолекулярный гепарин (фраксипарин 0,3 п/к) до операции за 12 часов, и после операции назначался в той же дозе через 12 часов и последующие дни. Третью группу составили пациенты, которым наряду с различными видами резекции толстой кишки одновременно выполнялось удаление метастазов в печени, или вторым этапом проводилась гемигепатэктомия. Всего в этой группе было 24 больных, из них 13 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил 69,8±12,4. В данной группе инфузионно-трансфузионная (ИТТ) терапия во время операции включала переливание коллоидов с кристаллоидами в соотношении 1:2. Кровопотеря операционная составила в среднем 885±212,4 мл. Препараты крови переливались в качестве эритроцитной массы пяти пациентам, где объем кровопотери колебался от 500 до 4000 мл. Свежезамороженная плазма для восполнения факторов свертывания крови была перелита у 10 пациентов, также переливалась транексамовая кислота при повышенной кровоточивости из операционной раны. Объем ИТТ составил 40,8±13,6 мл/кг массы тела. В состав коллоидов включался также препарат «Гелофузин». В этой группе больных низкомолекулярный гепарин до операции мы не назначали, а после операции назначался фраксипарин 0,3 п/к через 24 часа при отсутствии признаков кровотечения и продолжался в последующие дни. Группы больных и виды оперативных вмешательств представлены в таблице 1.

Исследование системы гемостаза включало в себя гемокоагулограмму, и которое проводилось на анализаторе гемостаза Sysmex C A – 500 series. Определялся протромбиновый индекс по Квику, в%, снижение его уровня свидетельствует о возможном дефиците факторов свертывания и склонности к повышенной кровоточивости. Повышение уровня протромбинового индекса по Квику указывает на склонность к тромбообразованию. Определялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ-тест) в сек. АЧТВ – тест, выявляющий исключительно плазменные дефекты

Таблица 1. **Виды оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки**

Группы больных	Контроль (п = 24)	ХЛТ (п = 27)	Комбинированные с резекцией печени (п = 24)
Правосторонняя или левосторонняя гемиколэктомия	6	2	
Низкая передняя резекция с созданием резервуарно-ректального анастомоза	8	9	
Комбинированная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией задней стенки влагалища	1	8	
Дистальная резекция сигмовидной кишки	5		
Дистальная резекция сигмовидной кишки и 6 сегмента печени			4
Комбинированная правосторонняя гемиколэктомия, резекция 6 или 7 сегмента печени			6
Комбинированная передняя резекция прямой кишки и резекция 5 сегмента печени			2
Атипичная резекция 4, 6 или 7 и 8 сегментов печени			8
Операция Гартмана	4	2	
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия			4
Брюшно-анальная резекция прямой кишки, с резекцией внутреннего сфинктера и созданием толстокишечного резервуара		6	
Итого:	24	27	24

внутренней системы активации X фактора (образование протромбиназы) в первой фазе свертывания крови. Удлинение АЧТВ отражает дефицит плазменных факторов (кроме YII и XIII) и наблюдается при их значительном снижении (ниже 10–25%), что указывает на преобладание гипокоагуляции. Для сравнения результатов исследования протромбинового времени у больных, получающих антикоагулянтную терапию, рассчитывался INR (International Normalized Ratio) Международное нормализованное отношение (МНО). Определяли Антитромбин III или кофактор гепарина, который также имеет важное значение в системе гемостаза. Наследственный или приобретенный дефицит АТ III в крови приводит к развитию ДВС-синдрома и в некоторых случаях острых тромбозов. Одним из лучших скрининговых тестов, определяющих внутрисосудистое свертывание крови Д-димер (0,5 мкг/мл), признается [2, 14], который также входил в исследование. Проводилось количественное определение фибриногена (норма 2,8–3,8 г/л). С целью контроля баланса свертывающей системы крови применялась методика тромбоэластографии, которая проводилась на аппарате TEG® 5000. Определялись три фазы свертывания: R – время реакции (образования тромбокиназы); К – время образования сгустка (скорость образования тромбина); МА – образование фибрина (отображает функциональную способность тромбоцитов, количество и качество фибриногена).

Результаты исследования

Известно, что у онкологических больных имеется высокий риск тромбозов и эмболий, и повышена активность системы свертывания крови [2, 14]. Химиолучевая терапия также вносит свои коррективы в систему гемостаза. Современные режимы химиотерапии направлены на редукцию доз с целью снижения токсичности препаратов и побочных эффектов (тяжелой диареи, фебрильной нейтропении) [11, 17]. Однако их влияние на свертывающую систему по данным источникам не представлены. На риск кровотечений при трансплантации печени, резекции печени, при шунтировании коронарных артерий, простатэктомии с потерей крови более 20% и необходимости применения таргетной терапии (апротинин, транексам) указывают ряд авторов [14, 15, 17]. Данная терапия позволяет снизить количество применяемых переливаний препаратов крови и уменьшить риск осложнений. Однако

в данных исследованиях не представлены данные о системе гемостаза на этапах операции. Как показали результаты наших исследований, до операции у больных раком прямой кишки в трех группах не отмечались значимые изменения активности плазменного звена гемостаза (% протромбина по Квику, АЧТВ), и лишь проявлялась тенденция повышения уровня фибриногена. Антикоагулянтная активность (AIII) во всех трех группах была в пределах также физиологической нормы. Данные показателей гемокоагулограммы и тромбоэластограммы представлены в таблице 2.

Данные исследований тромбоэластограммы во всех трех группах больных до операции показали, что время реакции (образование тромбокиназы) R указывает на гиперкоагуляцию. Агрегация тромбоцитов и плотность сгустка (МА) во всех трех группах были в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных раком прямой кишки как в контрольной группе, так и с химиолучевой терапией и метастазами в печень отмечены со стороны системы гемостаза явления умеренной гиперкоагуляции. В связи с чем возникает необходимость применения антикоагулянтной профилактики. В дооперационном периоде больным контрольной группы и с ХЛТ за 12 часов до операции назначался фраксипарин в дозе 0,3 мг п/к. Однако больным с планируемой резекцией печени в связи с высоким риском кровотечения до операции мы отказались от введения антикоагулянтов. В послеоперационном периоде (через 24 часа) по данным гемокоагулограммы, не смотря на снижение протромбинового индекса в% в трех группах, данный показатель оставался в пределах нормальных значений. Неинформативным оставался расчетный пока-

Таблица 2. **Данные показателей гемокоагулограммы и тромбоэластограммы в динамике в трех группах больных**

Показатели: норма	Контрольная группа 1 группа (п 24)		ХЛТ 2 группа (п 27)		Операции на толстой кишке, печени 3 группа (п 24)	
	До операции	После операции	До операции	После операции	До операции	После операции
% по Квику (74–112)	102,4±13,5	77,9±10,7	90,9±9,6	77,2±13	90,1±11,3	65,8±11,2
МНО (0,9–1,2)	1,24±0,23	1,11±0,09	0,99±0,07	1,13±0,16	1,14±0,14	1,33±0,18
АЧТВ (28–38) сек	31,5±2,5	41,7±4,66	36,0±4,1	70,6±14,9 p=0,4	34,4±5,3	60,3±7,45 p=0,3
AIII% 73–109	85,4±7,6	68,1±5,4	83,3±6,5	68,0±9,1	97,7±12,9	60,0±10,9 p=0,4
Д-димер 0–0,5 мкг/мл	0,182±0,10	0,196±0,16	0,2±0,11	1,0±0,69	0,22±0,11	1,1±0,3 p=0,1
Фибриноген (2,8–3,8) г/л	4,2±1,3	4,27±0,7	3,12±0,65	4,6±0,63 p=0,5	3,03±1,26	5,3±1,8 p=0,5
R время реакции 9–27 мин	5,02±2,2	8,94±3,9 p=0,4	5,94±2,3	13,17±0,48 p=0,3	6,08±3,1	14,9±7,1 p=0,1
K, время образования сгустка 2–9 мин	1,24±0,68	2,33±1,46	1,47±0,5	3,97±2,5	1,55±0,6	4,64±0,6
МА, образование фибрина 44–64 мм	67,06±12,2	67,8±5,8	66,51±6,0	64,35±5,2	62,24±8,8	61,47±8,2

затель МНО на всех этапах операции. В то время как на дефицит плазменных факторов после операции указывало увеличение АЧТВ в группах с ХЛТ (70,6±14,9 p=0,4) и резекцией печени (60,3±7,45, p=0,4), что проявлялось повышенной кровоточивостью на этапах операции. В связи с чем у трех больных с ХЛТ, а также при резекции печени, было необходимым в программу инфузионной терапии включить переливание факторов свертывания крови во время операции (свежезамороженной плазмы), транексамовой кислоты. Значимое снижение AIII (60,0±10,9 p=0,4) после операции отмечено в третьей группе больных, что обусловлено более высокой кровопотерей и потерей факторов свертывания крови при обширных резекциях печени, в связи с чем этим пациентам проводилось переливание препаратов донорской крови и плазмы на этапах хирургического вмешательства. При высокой кровопотере (свыше 1000 мл) проводился забор собственной крови и реинфузия аппаратом (C.A.T.S.). Удлинение АЧТВ отражает дефицит плазменных факторов и преобладание гипокоагуляции. Динамическое мониторирование системы гемостаза как до операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде позволяет более осторожно проводить антикоагулянтную профилактику в группе с ХЛТ и резекцией печени. Назначение антикоагулянтов согласуется с оперирующим хирургом. Исследование Д-димера не имело значимых отличий, лишь в группе после резекции печени данный показатель повышался (1,1±0, p=0,1). О повышении тромбоопасности имело значение повышение фибриногена в группе больных с ХЛТ (4,6±0,63 p=0,5) и резекцией печени (5,3±1,8 p=0,5). Повышение активности коагулянтов (фибриногена) и снижение активности прокоагулянтов (AIII) указывает на нестабильность системы гемостаза в группах оперируемых больных раком прямой кишки. Что касается методики тромбоэластогафии, то отмечена нормализация показателей R и K, что можно объяснить эффектом гемодилюции, особенно в группе с ХЛТ и резекцией печени, тромбоцитарная активность сохранялась.

Таким образом, после операции во второй и особенно в третьей группе отмечен эффект коагулопатии разведения, что характеризовалось сочетанием гипокоагуляции (снижение протромбина по Квику в %, AIII, АЧТВ, нормализация показателей R и K) с гиперкоагуляцией и тенденцией к увеличениям фибриногена и Д-димера. Данные изменения в системе гемостаза требуют индивидуального подхода к назначению антикоагулянтов в каждой группе больных. В первой и второй группах больных антикоагулянтная профилактика после операции проводилась по стандартной методике через 12 часов после операции. В третьей группе больных при обширной резекции печени и значимой кровопотери антикоагулянтная профилактика назначалась не ранее чем через 24 часа после операции и только при условии стабильности системы гемостаза и отсутствия клинических признаков кровотечения. Эффективность антикоагулянтной терапии низкомолекулярным фракционированным гепарином (фраксипарином) у больных с колоректальным раком, начиная с первого дня после операции, проводилась под контролем тромбоэластографии, данные которой, представлены на тромбоэластограмме. Рис. 1 и Рис. 2.

В группе с ХЛТ во время операции у одного пациента был выявлен первичный фибринолиз. Во время операции отмечена повышенная кровоточивость. Больному выполнена операция: «Низкая передняя резекция прямой кишки с наложением привентивной илеостомы». Кровопотеря составила 700 мл. Во время операции переливались препараты крови и фибринолитики (транексам). Тромбоэластограмма представлена на Рис. 3.

У больного третьей группы после правосторонней гемигепатэктомиии отмечена выраженная тромбоцитарная гипокоагуляция, что естественно потребовало коррекции переливанием препаратов крови, транексама. Тромбоэластограмма представлена на Рис. 4.

По нашим данным, коррекция системы гемостаза антикоагулянтной терапией нуждается в дальнейшей доработке. Нельзя однозначно оценить степень гемокоагуляционных нарушений только одним каким-либо методом и каждый пациент нуждается в индивидуальной оценке системы гемостаза и ее мониторинге на всем протяжении операционного периода, включая такие показатели как АЧТВ, (AIII), Д-димер, тромбоэластографический метод, который позволяет на наш взгляд оценить

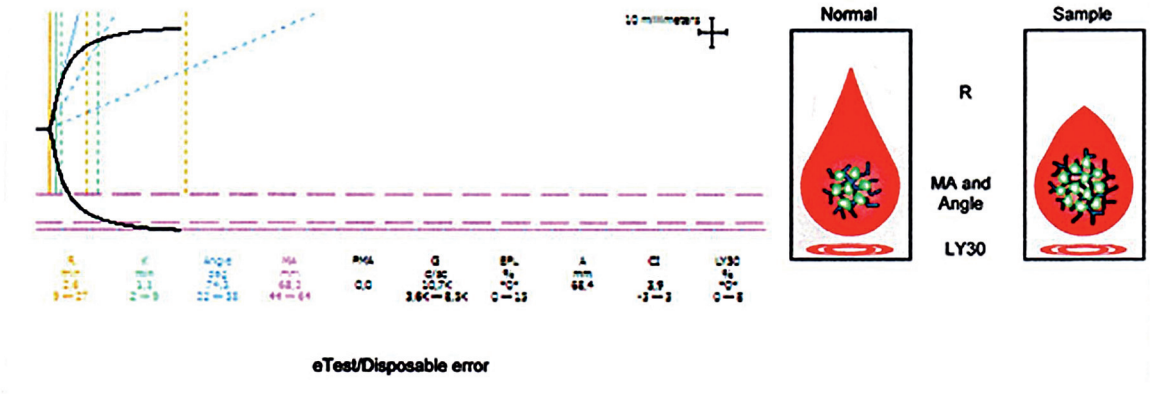


Рис.1. **Тромбоэластограммма после операции (гиперкоагуляция) у больного контрольной группы**

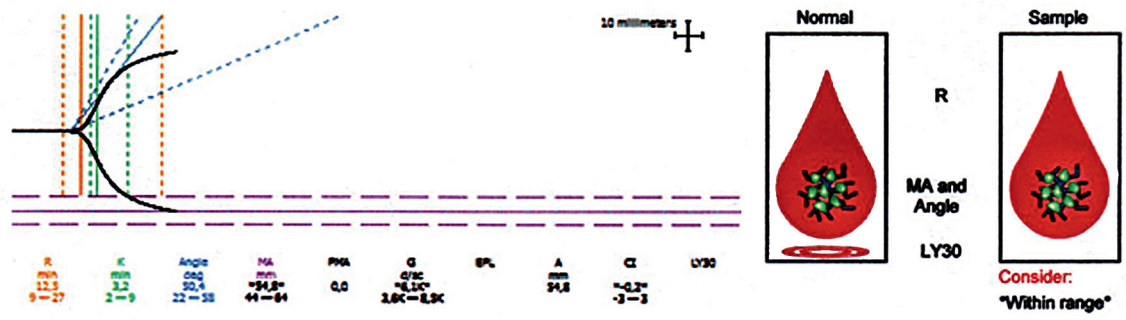


Рис. 2. **Тромбоэластограмма после антикоагулянтной терапии у больного контрольной группы (нормокоагуляция)**

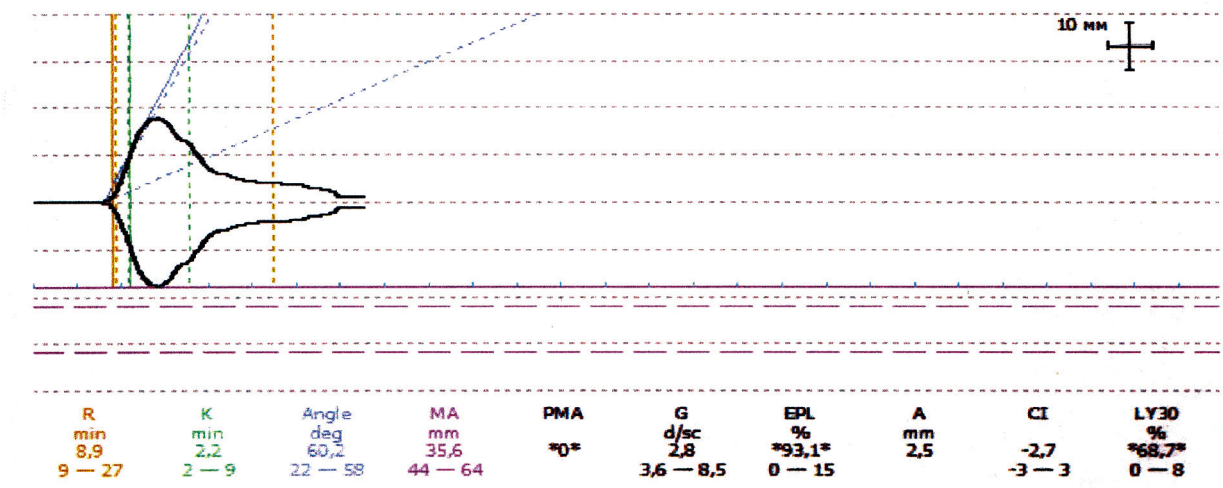


Рис. 3. **Первичный фибринолиз у больного с ХЛТ**

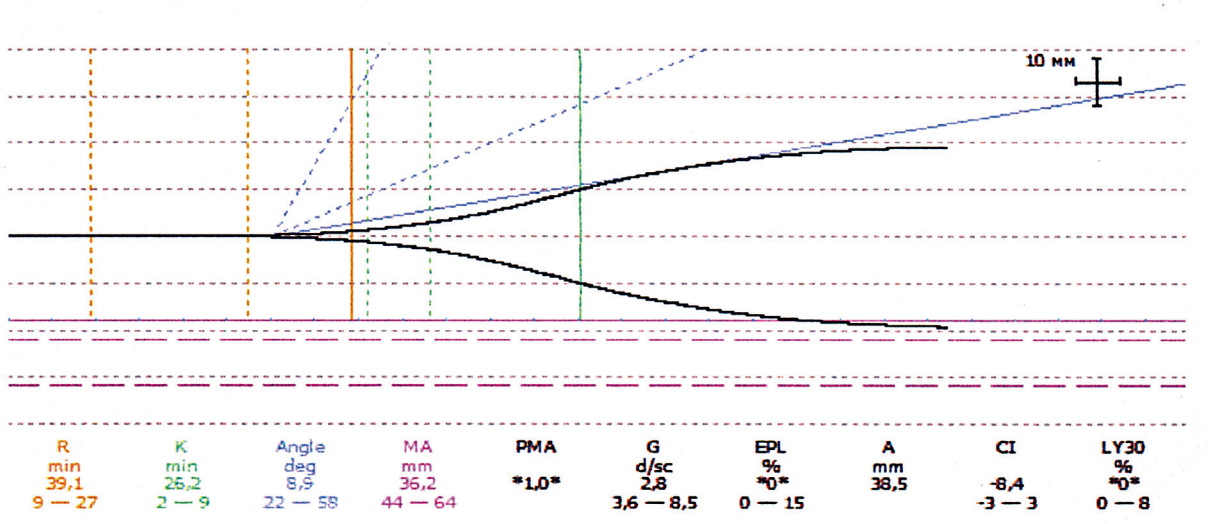


Рис.4. **Гипокоагуляция у больного с резекцией печени.**

риски не только тромбоопасности, но и возможности развития неуправляемой коагулопатии. Анализ рисков послеоперационных осложнений в результате профилактики тромботических осложнений показал, что тромбозов и эмболий во всех трех группах не было отмечено, тогда как неуправляемая коагулопатия в связи с массивной кровопотерей с летальным исходом отмечена у одной пациентки после гемигепатэктомии. Отмечено также два случая внутреннего кровотечения с релапаротомией в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, успех хирургического лечения больных раком толстой кишки зависит от комплексной интенсивной терапии, включающей инфузионную терапию с медикаментозной антикоагулянтной терапией (НМГ – фраксипарина) с первого дня после операции, что снижает риск развития тромботических осложнений. На нестабильность в системе гемостаза и возможность развития неуправляемой коагулопатии потребления в послеоперационном периоде у больных с ХЛТ и резекцией печени указывают ряд факторов как свертывающей, так и противосвертывающей систем крови. В связи с этим необходим динамический мониторинг данной системы, включающей высокоинформативные тесты, от показаний которых может зависеть не только дозировка и время назначения антикоагулянта, но и необходимость его отмены в связи с риском развития кровотечения.

Выводы

1. У больных с колоректальным раком в дооперационном периоде система гемостаза во всех трех группах находится в состоянии умеренной гиперкоагуляции, при этом сохранена активность естественных антикоагулянтов и факторов свертывания. Химиолучевая терапия не оказывает значимых изменений в системе гемостаза по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе и в группе после ХЛТ антикоагулянтная профилактика может назначаться уже в дооперационном периоде за 12 часов до операции.
2. В послеоперационном периоде в группе больных с комбинированной резекцией печени и толстой кишки нестабильность в системе гемостаза проявляется снижением факторов свертывания (укорочение протромбинового индекса по Квику в %, удлинение АЧТВ, уменьшение естественного коагулянта AIII до 60%), что указывает на тенденцию к гипокоагуляции и необходимость индивидуального подхода к применению антикоагулянтной профилактики только после нормализации данных показателей.
3. Мониторинг и динамический контроль системы гемостаза позволит своевременно назначить антитромботическую, а при необходимости и гемостатическую терапию с целью предупреждения развития коагулопатии и ДВС-синдрома.

Литература

1. Бедило Н. В., Воробьева Н. А., Исмайлова Н. В., Вещагина Н. А., Насонов И. Я., Малугин Ю. Ю. Оценка некоторых показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией. Анестезиология и реаниматология № 1, 2014, с. 33–38.
2. Баркаган З. С., Момот А. П., Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюмед; 2001.
3. Биткова Е. Е., Зверева Н. Ю., Хватов В. Б., Чумаков М. В., Тимербаев В. Х., Дублев А. В., Редкобородый А. В. Коагуляционный профиль пациентов в конце кардиохирургической операции. Анестезиология и реаниматология. № 1, 2014, с.14–17.
4. Бычинин М. В., Галстян Г. М., Шулутко Е. М., Куликов С. М. Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом. Анестезиология и реаниматология № 2, 2014, с. 64–69.
5. Гордеев С. С., Расулов А. О., Мамедли З. З., Алиев В. А., Кулушев В. М. Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака – время изучать новую стратегию лечения? Вопросы онкологии. 2014, ТОМ 60, № 1, с.18–24.
6. Давыдов М. И., Аксель Е. М. 2006. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина Рамн.– 2010; 21 (прил. 1):59.
7. Зайцев А. Ю., Дубровин К. В., Светлов В. А. Причины и патогенез гипокоагуляции в реконструктивно-восстановительной челюстно-лицевой хирургии. Анестезиология и реаниматология. № 2, 2014, с. 56–58.
8. Лазарев А. Ф., Мамонтов К. Г., Котельников А. Г., Лубенников В. А., Хайс С. Л. Обширные резекции печени с предоперационной регионарной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака с высоким риском массивной кровопотери. Российский онкологический журнал. 1. 2014, с. 4–7.
9. Патютко Ю. И., Мамонтов К. Г., Котельников А. Г., Пономаренко А. А., Лазарев А. Ю. Обширные резекции печени с предоперационной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака с высоким риском осложнений. Российский онкологический журнал. 2. 2014, с. 4–11.
10. Расулов А. О., Шелыгин Ю. А., Бойко А. В., Орлова Л. П., Дрошнева И. В., Жданкина С. Н. «Непосредственные результаты комплексного лечения рака прямой кишки с применением предоперационной химиолучевой терапии в режиме динамического фракционирования. Колопроктология. Научно-практический медицинский журнал. № 2, (28) – 2009.– с. 27–37.
11. Семенов Н. Н., Мещеряков А. А. Оценка побочных эффектов двух режимов трехкомпонентной химиотерапии диссеминированного колоректального рака в первой линии лечения. Российский онкологический журнал. Москва. Издательство «Медицина», 3, 2014, с. 29–31.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н. И. Переводчиковой. 2-е издание, дополненное и переработанное. Практическая медицина. Москва. 2005.– 698 с.
13. Цеймах Е. А., Кундиус С. А., Бомбизо В. А., Булдаков П. Н., Удовиченко А. В., Смирнова О. И., Макин А. А. Сравнительные данные об использовании криосупернатанта и свежезамороженной плазмы в терапии синдрома диссеминированного свертывания крови у больных с распространенным перитонитом. Анестезиология и реаниматология. № 2, 2014, с. 52–56.
14. Злокачественные новообразования, тромбофилия и тромбозы. Под редакцией Макацария А. Д. Издательство «Триада-Х», 2008–784 с.
15. Todd H. Baron, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., and Robert D. McBane, M. D. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. N Engl J Med 2013; 368:2113–2124.
16. Pier Mannuccio Mannucci, M.D., and Marcel Levi, M.D., Ph.D. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. N Engl J Med 2007; 356:2301–2311.
17. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Himelius B., Haustermaus K. et al.ESMO Consensus guidelines for management of patients with colon anal rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann. Onclo. 2012; 23; 2479–516.

References

1. Bedilo N. V., Vorobyova N. A., Ismailova N. V., Veschagina N. A., Nasonov I. Ya., Malugin Yu. Yu. Evaluation of haemostasis and endothelial dysfunction in patient with community-acquired pneumonia. Anesthesiology and intensive care 2014; 1: 33–36.
2. Barkagan Z. S., Momot A. P. Diagnostics and treatment of coagulation disorders. M: N'jumed; 2001.
3. Bitkova E. E., Zvereva N. Yu., Khvatov V. B., Chumakov M. V., Timerbaev V. Kh., Dublev A. V., Redkoborodyi A. V. Whole blood coagulation thromboelastometric profiles after cardiac surgery. Anesthesiology and intensive care 2014; 1: 14–17.
4. Bychinin M. V., Galstyan G. M., Shulutko E. M., Kulikov S. M. Pulmonary artery catheterization in patients with blood diseases. Anesthesiology and intensive care 2014; 2: 64–69.
5. Gordeev S. S., Rasulov A. O., Mamedly Z. Z., Aliev V. A., Kulushev V. M. Neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer – the time to learn a new treatment strategy? Problems in oncology 2014; Vol. 60; 1: 18–24.
6. Davydov M. I., Aksel E. M. 2006. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS. Journal on N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2010; 21 (1): 59.
7. Zaytsev A. Yu., Dubrovin K. V., Svetlov V. A. Causes and pathogenesis of hypocoagulation in reconstructive maxillofacial surgery. Anesthesiology and intensive care 2014; 2: 56–58.
8. Lazarev A. F., Mamontov K. G., Kotelnikov A. G., Lubennikov V. A., Khays S. L. Extensive liver resection with preoperative chemotherapy for colorectal metastases with high risk of blood loss. Russian journal of oncology 2014; 1: 4–7.
9. Patyutko Yu. I., Mamontov K. G., Kotelnikov A. G., Ponomarenko A. A., Lazarev A. F. Extensive liver resection with preoperative chemotherapy for colorectal metastases with high risk of complications. Russian journal of oncology 2014; 2: 4–11.
10. Rasulov A. O., Shelygin Yu. A., Boyko A. V., Orlova L. P., Droshneva I. V., Zhdankina S. N. The results of rectal cancer treatment with preoperative chemoradiotherapy in dynamic fractionation regime. Coloproctology 2009; Vol. 28 2: 27–37.
11. Manual for chemotherapy of tumor diseases. Edition 2. Practical medicine 2005; p. 698.
12. Tseimakh E. A., Kundius S. A., Bombizo V. A., Buldakov P. N., Udovichenko A. V., Smirnova O. I., Makin A. A. Comparative data about cryosupernatant and fresh frozen plasma use in treatment of disseminated intravascular coagulation in patients with generalized peritonitis. Anesthesiology and intensive care 2014; 2: 52–56.
13. Cancer, thrombophylia and thrombosis. Makacarija A. D. «Triada-X» 2008–784 p.
14. Todd H. Baron, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., and Robert D. McBane, M. D. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. N Engl J Med 2013; 368:2113–2124.
15. Pier Mannuccio Mannucci, M.D., and Marcel Levi, M.D., Ph.D. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. N Engl J Med 2007; 356:2301–2311.
16. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A., Valentini V., Himelius B., Haustermaus K. et al.ESMO Consensus guidelines for management of patients with colon anal rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann. Onclo. 2012; 23; 2479–516.
17. Semenov N. N., Mescheryakov A. A. Side effects' evaluation of two regimes of three component chemotherapy of disseminated colorectal cancer in first steps of treatment. Russian journal of oncology 2014; 3: 29–31.

Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки

Surgery volume selection in cervix cancer patients

Цитирование: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Pankova O.V., Lyapunov A.Yu. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer. Malignant Tumours 2015; 2:64-70

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-64-70

ЧЕРНЫШОВА А. Л., КОЛОМИЕЦ Л. А., СИНИЛКИН И. Г., ЧЕРНОВ В. И., ЛЯПУНОВ А. Ю.

В исследование включено 26 больных с Ia1 – Ib1 стадией рака шейки матки, которым проводилось органосохраняющее лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии. Для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов вводился радиоактивный лимфотропный нанноколлоид, меченный 99mTc за сутки до операции. Сцинтиграфическое исследование проводилось в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда, путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адъювантной терапии.

Ключевые слова: шейка матки, сторожевые лимфатические узлы, рак, трахелэктомия.

Контактная информация:

Чернышова Алена Леонидовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, e-mail: alacher@list.ru

Коломиец Лариса Александровна – профессор, руководитель отделения гинекологии ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

Синилкин Иван Геннадьевич – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопных исследований ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

Чернов Владимир Иванович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории радиоизотопных исследований ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

Ляпунов Александр Юрьевич – студент 6-го курса СибГМУ, г. Томск

ALENA CHERNYSHOV, LARISA KOLOMIETS, IVAN SINILKIN, CHERNOV VLADIMIR, ALEXANDER LYAPUNOV

The study included 26 patients with stage Ia1 – Ib1 cervical cancer who underwent organ-preserving surgery (transabdominal trachelectomy). To visualize sentinel lymph nodes, lymphoscintigraphy with injection of radioactive lymphotropic isotope, 99mTc-labelled nanocolloid, was performed the day before surgery. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes using gamma probe was carried out to assess which lymph nodes had taken up the radionuclide. Detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer patients can accurately predict the pelvic lymph node status, assess the stage of the disease, individualize the extent of surgery and determine indications for organ-preserving surgery.

Key words: cervical cancer, sentinel lymph nodes, trachelectomy.

Contakts: Chernyshova A.L., Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, e-mail: alacher@list.ru

Введение

Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин, занимая 7 место (9,8%) в структуре женской онкологической заболеваемости. Ежегодно в Российской Федерации в течение последних 10 лет регистрируют до 15 тыс впервые заболевших раком шейки матки (РШМ). Рак шейки матки наиболее часто выявляется у женщин 40–60 лет, при этом в последние годы наблюдается негативная тенденция – рост заболеваемости женщин репродуктивного возраста с ежегодным приростом на 2–7%, аналогичная тенденция сохраняется и в Сибирском регионе [6, 7]. В настоящее время стандартом хирургического лечения инвазивного рака шейки матки остается расширенная экстирпация матки с придатками. В связи с чем в настоящее время активно разрабатываются новые медицинские технологии в лечении рака шейки матки, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, представленные в мировой литературе [2, 5].

Применительно ко многим злокачественным новообразованиям внутренних локализаций и для рака шейки матки, в частности, стратификация по стадиям на этапе предоперационной диагностики не является окончательной. На сегодня единственным надежным методом, который определяет состояние регионарных лимфатических узлов и стадирование опухолевого процесса, является морфологическое исследование удаленного препарата.

В последнее десятилетие для лечения инвазивного рака шейки матки IA2-IB2 стадии по классификации FIGO у молодых больных разрабатывается и все более широко внедряется органосохраняющая операция – радикальная абдоминальная трахелэктомия (РАТ). Трансабдоминальный доступ позволяет проводить операции при размерах опухоли до 6 см, IA2-IB2 стадии FIGO [5, 9, 15], в отдельных случаях при IB2- IIA стадии при размерах опухоли до 4 см и отсутствии признаков метастазирования [12].

Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов. В первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию и удаленные лимфоузлы подвергают срочному гистологическому исследованию. В зависимости от его результатов ход операции корректируется. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При благоприятном результате – отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах – выполняют второй этап РАТ – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Интактность проксимального края резекции шейки матки подтверждают при срочном гистологическом исследовании [5, 22].

Исследование сторожевых лимфатических узлов, по мнению ряда авторов, может сократить объём вмешательства и минимизировать тем самым травматичность и риск послеоперационных осложнений примерно у трети больных, у которых по статистике отсутствуют лимфогенные метастазы, что в конечном итоге приведет к значительному улучшению качества жизни больных [2, 4, 20].

Выявление сторожевого лимфатического узла представляет собой более чувствительный метод, чем тазовая лимфаденэктомия. Отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах теоретически может свидетельствовать о нормальном статусе остальных лимфоузлов регионального коллектора. Проведение расширенной лимфодиссекции усложняет операцию, повышает количество осложнений, что, в свою очередь, увеличивает продолжительность пребывания больных в стационаре и, следовательно, приводит к увеличению стоимости лечения [10, 17].

Появление метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов способствует сокращению времени и затрат на морфологическое исследование, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определяя показания к органосохраняющему лечению, а также более адресному применению адъювантной терапии [11, 13]. Одним из наиболее интересных и перспективных направлений, предложенных в последнее время, представляет клиническое использова-

ние концепции сторожевых лимфатических узлов – СЛУ [6, 14].

В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилось изучение роли радионуклидного определения СЛУ и оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки.

Материалы и методы

В исследование вошли 26 больных раком шейки матки I стадии, находившихся в репродуктивном возрасте, получивших лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии в отделении онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии» с 2010 по 2014 г. Больные раком шейки матки I стадии были разделены на следующие подстадии: Ia1 стадия – 7 больных (27%); Ia2–8 (31%); Ib1–11 пациенток (42%). Морфологически у всех пациенток, включенных в исследование, был плоскоклеточный неороговевающий рак различной степени дифференцировки. Средний возраст больных составил 28,7±4,5 лет.

Всем пациенткам выполнялось радионуклидное выявление сторожевых лимфатических узлов с использованием лимфотропного наноколлоида, меченного 99mTc. Исследование проводилось двумя способами: методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационно с помощью ручного гамма–зонда Gamma Finder II (Германия), путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах [2, 8].

Для выявления сторожевых лимфатических узлов радиофармпрепарат вводился за сутки до планируемой операции. Введение препарата осуществлялось парацервикально по 0,25 мл в 4 точки вокруг опухоли, соответственно 13, 16, 19 и 22 часов условного циферблата (в дозе 20 MBq в каждой инъекции), отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм. Регистрация распределения радиоактивного наноколлоида в тазовой области выполнялась в режиме ОЭКТ на гамма-камере с двумя фиксированными детекторами «E.CAM-180» (Siemens), спустя 20 минут и 3 часа после введения радиофармпрепарата. Исследование выполняли при настройке гамма-камеры на фотопик излучения 99mTc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15%. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 32 проекциях в матрицу 64x64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 20 с. Полученные данные подвергались обработке при помощи специализированной компьютерной системы E. Soft (Siemens) с получением трехмерного изображения.

Для интраоперационного поиска сторожевых лимфатических узлов использовался портативный гамма-зонд Gamma Finder II, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента. Интраоперационное определение СЛУ проводилось оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства. При этом сторожевым считался тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышала радиоактивность прочих лимфатических узлов более чем в 3 раза [19]. Сторожевой лимфатический узел маркировался и отдельно направлялся на экспресс-цитологическое исследование. Для исследования сторожевых лимфатических узлов использовали цитологический метод. Лимфоузел разрезали острой бритвой на параллельные пластины через каждые 2 мм. С поверхности срезов делали мазки-отпечатки общим количеством 6–10 на стекло. На один лимфоузел приходилось 4–6 стекол. Цитологические препараты окрашивали «Набором для быстрого окрашивания мазков крови Лейкодиф 200» в течение 15 сек. Препараты просматривались с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope. A1.

Далее проводилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме. После выполнения лимфодиссекции, удаленный макропрепарат повторно исследовался с помощью гамма-зонда (рис.1б) с целью выявления СЛУ, пропущенных во время интраоперационного исследования. Истинное количество СЛУ рассчитывали как сумму сигнальных узлов выявленных интраоперационно и на макропрепарате.

Рис. 1а. **Визуализация сторожевого лимфатического узла (стрелка) в режиме ОЭКТ области таза**

Рис. 1б. **Детекция сторожевого лимфатического узла с помощью гамма-зонда в макропрепарате**

Результаты и обсуждение

При проведении анализа полученных данных было выявлено, что применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости позволила выявить сторожевые лимфатические узлы у 21 (80,8%) больной, интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у всех 26 пациенток в общем количестве 45 узлов, при последующем исследовании макропрепарата обнаружено 2 лимфатический узла, не маркированные на интраоперационном этапе.

Анализ анатомо-топографических особенностей расположения сторожевых лимфатических узлов у больных РШМ показал, что в 6 случаях СЛУ находились справа, в 4 случаях – слева и в 35 больных – с обеих сторон. Местоположение выявленных СЛУ представлено в таблице 1.

Наиболее часто СЛУ определялись по ходу общей подвздошной артерии (37,7%), в области наружной и внутренней подвздошных артерий в 28,8% и 17,4% соответственно, в области запирательной ямки 9,6% и в параметральной клетчатке в 6,5%. Удаленные сторожевые лимфатические узлы были исследованы интраоперационно цитологическим методом, с последующим плановым гистологическим исследованием всех групп удаленных лимфатических узлов. По результатам интраоперационного цитологического исследования лишь в двух случаях было выявлено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем у этих пациенток объем оперативного лечения был увеличен до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников.

При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ в зависимости

Таблица 1. Определение местоположения сторожевого лимфатического узла с использованием лимфотропного наноколлоида, меченного 99mTc

Расположение лимфатических узлов	Справа n= 6 (13%)	Слева n= 4 (10%)	Билатерально n= 35 (77%)
Общая подвздошная артерия	3	2	12
Наружная подвздошная артерия	1	2	10
Внутренняя подвздошная артерия	0	0	8
Запирательная ямка	1	0	3
Параметральная клетчатка	0	0	3

от способа установлено, что при ОЭКТ чувствительность составила 72%, при радиометрии этот показатель равнялся 93,3%. Таким образом, методика интраоперационного радиометрического определения СЛУ является более эффективной по сравнению с ОЭКТ. При этом по данным целого ряда исследований, которые проводятся в ведущих клиниках мира оптимальным сочетанием является сочетанное использование радиофармпрепарата и синего красителя (изосульфан). При сравнении предложенных методик было показано, что применение радиометрического метода обнаружения СЛУ является более чувствительным (88,5%) по сравнению с использованием синего красителя (83,9%). При этом оптимальным считается сочетанное использование обеих методик, когда вероятность обнаружения лимфатических сторожевых узлов возрастает до 91,4% [16, 18].

Обсуждение

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению СЛУ при гинекологическом раке [8, 19, 21]. В 2008 г. были опубликованы результаты европейского многоцентрового исследования, проведенного Национальным институтом рака (г. Париж), посвященного изучению прогностической значимости и особенностей анатомического распределения СЛУ при раке шейки матки. Идентификация СЛУ проводилась комбинированным способом (99mTc-наноколлоид + синий изосульфан) с последующим полным удалением тазовых и парааортальных лимфоузлов. Положительная детекция СЛУ составила 96,1%, из них у 5,5% больных выявлены метастазы в СЛУ, при этом ни у одной пациентки не было выявлено метастатического поражения лимфоузлов без поражения СЛУ. Кроме того, выявлены следующее особенности анатомического распределения СЛУ: 83,5% – наружные подвздошные артерии, 8,5%–общие подвздошные, 5,1%–пресакральные и ретросакральные лимфатические узлы и 2,7%–в параметральной клетчатке [21].

Согласно результатам исследования Plentl с соавт. СЛУ в ряде случаев находятся в параметральной клетчатке достаточно близко к шейке матки, что значительно затрудняет их детекцию во время операции [14]. Но максимальное количество СЛУ были выявлены в запирательной ямке (50,4%), на наружной подвздошной артерии – 31,4%, 15,2% – на внутренней подвздошной артерии, 6%–на общей подвздошной артерии, в 2 случаях–в области кардинальных связок. Односторонние СЛУ выявлены в 52,9%. Что можно объяснить вероятным односторонним лимфатическим дренажем малого таза.

Аналогичные результаты получены в исследовании Hertel H. et al. (Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto), где СЛУ выявлены в 85% случаев, при этом метастатическое поражение непосредственно СЛУ составило 10%, а случаев метастатического поражения лимфатических узлов, минуя сторожевые, не выявлено [15]. Чувствительность метода составила 92%. При оценке показателей чувствительности определения СЛУ, согласно ряду сообщений, чувствительность варьирует от 71% до 100%, специфичность 100%, а диагностическая точность от 75% до 100% [4].

Заключение

Таким образом, метод выявления «сторожевых» лимфатических узлов дополняет современные тенденции в современной инвазивной хирургии рака шейки матки, но все ещё не нашел широкого внедрения в клиническую практику как компонент комплексного обследования и лечения больных раком шейки матки. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут оптимизировать стадирование регионарной диссеминации опухолей и, соответственно, выбора адекватного лечения [1, 7, 14]. А также позволят избежать расширенных операций и ограничиться не только удалением «сторожевых» лимфатических узлов на ранних стадиях заболевания, но и определить показания для возможности проведения органосохраняющего лечения даже при инвазивном раке шейки матки. А также наоборот, расширить объем операции или дополнить лечение химио- или лучевой терапией при обнаружении лимфогенных метастазов вне зоны, удаляемой при стандартной лимфодиссекции. В тоже время, внедрение метода в повседневную клиническую практику для определения объема хирургического вмешательства требует дополнительных рандомизированных исследований.

Литература

1. Баггиш М. С., Каррам М. К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии / Изд-во Elsevier Ltd., Лондон, 2009. 1172с.
2. Семиглазов В. Ф. Новое направление в сберегательном и органосохраняющем хирургическом лечении злокачественных опухолей/ В. Ф. Семиглазов // Санкт–Петербург.– 2009 г. С. 12–24.
3. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Коломиец Л. А., Чойнзонов Е. Л., Мухаммедов М. Р., Чернышова А. Л., Шарова Н. П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5. С.31–36.
4. Чернышова А. Л., Ляпунов А. Ю., Коломиец Л. А., Чернов, В.И., Синилкин И. Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки \ А. Л. Чернышова, А. Ю. Ляпунов, Л. А. Коломиец, В. И. Чернов И. Г. Синилкин. \\ Сибирский онкологический журнал, 2012, № 3 (51).– С.28–33.
5. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Красильников С. Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки \ А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, С. Э. Красильников \\ Сибирский онкологический журнал, 2011, № 2 (51).– С.72–78.
6. Чойнзонов Е. Л., Писарева Л. Ф., Чердынцева Н. В., Бояркина А. П., Одинцова И. Н., Мартынова Н. А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 41–47.
7. Чойнзонов Е. Л., Писарева Л. Ф., Жуйкова Л. Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики. // Сибирский онкологический журнал.– 2011.– № 3.– С. 29–34.
8. Abu-Rustum NR, Knoury-Collado F, Gemignani ML. Tehniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer. Gynecol Oncol 2008; 111 (2 suppl): S44-S50.
9. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. Gynecol Oncol 2008, 111 (2):261–264.
10. Altgassen C., Hertel H. Multicenter validacion study of the sentinentel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. J Clin Oncol 2008; 26: 2943–2951.
11. Darlin L, Persson J, Bossmar T. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. Gynecol Oncol 2010, 117 (2):266–9.
12. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao M. M. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2008, 111 (2):255–260.
13. Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology Special Issue: Gynaecological oncology Volume 119, Issue 2, pages 129–133, January 2012.
14. Fader AN, Edwards RP, Cost M. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment. Gynecol Oncol 2008, 111 (1):13–17.
15. Hertel H, Köhler C, Grund D. Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. Gynecol Oncol 2006, 103 (2):506–11.
16. Kara P. P., Ayhan A., Caner B. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. Ann Nucl Med 2008, 22 (6):487–494.
17. Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers. Gynecol Oncol 2008, 111 (2 Suppl): S42–43.
18. Niikura H, Okamura C, Akahira J. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. Gynecol Oncol 2004, 94:528–532.
19. Ogawa S, Kobayashi H, Amada S. Sentinel node detection with (99m) Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol 2010, 15 (1):52–58.
20. Seong SJ, Park H., Yang K. M. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer. J Korean Med Sci 2007, 22 (1):105–109.
21. Xue-lian Du, Xiu-gui Sheng*, Tao Jiang. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer; P. R. China /BMC Cancer 2011, 11:157.
22. Yamashita T, Katayama H, Kato Y. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2009, 19 (6):1113–1118.

References

1. Baggish M. S., Karram M. K. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery. London. 2009. p.1172.
2. Semiglazov V. F. New direction in safe and organ-sparing surgical treatment of malignant tumors. St.Petersburg. 2009. p.12–24.
3. Spirina L. V., Kondakova I. V., Usynin E. A., Kolomiyets L. A., Choynozov E. L., Muhammedov M. P., Chernyshova A. L., Sharova N. P. Proteosomas activity in malignant tumor tissues of different locations. Siberian oncological journal. 2009. № 5. p.31–36.
4. Chernyshova A. L., Lyapunov A. Yu., Kolomiyets L. A., Chernov V. I., Sinilkin I. G. Sentinel lymph node detection during surgical treatment of cervix cancer. Siberian oncological journal. 2012. № 3 (51).-p.28–33.
5. Chernyshova A. L., Kolomiyets L. A., Krasilnikov S. E. Organ-sparing treatment of invasive cervix cancer. Siberian oncological journal. 2011. № 2 (51).-p.72–78.
6. Choynozov E. L., Pisareva L. F., Cherdyntseva N. V., Boyarkina A. P., Odintsova I. N., Martynova N. A. Malignant tumors morbidity in Siberia and Far East. Current status of oncological service and the ways to its improvement. Bulletin of Siberian Department of RAMS. 2004. № 2. p. 41–47
7. Choynozov E. L., Pisareva L. F., Zhuykova L. D. Malignant tumors in Tomsk region in 2004–2009. Quality of treatment evaluation. Siberian oncological journal. 2011. № 3.-p. 29–34.
8. Abu-Rustum NR, Knoury-Collado F, Gemignani ML. Tehniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer. Gynecol Oncol 2008; 111 (2 suppl): S44-S50.
9. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y et al. Surgical and pathologic outcomes of fertilit y-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. Gynecol Oncol 2008, 111 (2):261–264.
10. Altgassen C., Hertel H. Multicenter validacion study of the sentinentel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. J Clin Oncol 2008; 26: 2943–2951.
11. Darlin L, Persson J, Bossmar T. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. Gynecol Oncol 2010, 117 (2):266–9.
12. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao M. M. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2008, 111 (2):255–260.
13. Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology Special Issue: Gynaecological oncology Volume 119, Issue 2, pages 129–133, Januar y 2012.
14. Fader AN, Edwards RP, Cost M. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utilit y of intraoperative versus postoperative assessment. Gynecol Oncol 2008, 111 (1):13–17.
15. Hertel H, K hler C, Grund D. Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. Gynecol Oncol 2006, 103 (2):506–11.
16. Kara P. P., Ayhan A., Caner B. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. Ann Nucl Med 2008, 22 (6):487–494.
17. Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers. Gynecol Oncol 2008, 111 (2 Suppl): S42–43.
18. Niikura H, Okamura C, Akahira J. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. Gynecol Oncol 2004, 94:528–532.
19. Ogawa S, Kobayashi H, Amada S. Sentinel node detection with (99m) Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Int J Clin Oncol 2010, 15 (1):52–58.
20. Seong SJ, Park H., Yang K. M. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer. J Korean Med Sci 2007, 22 (1):105–109.
21. Xue-lian Du, Xiu-gui Sheng*, Tao Jiang. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer; P. R. China /BMC Cancer 2011, 11:157.
22. Yamashita T, Katayama H, Kato Y. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2009, 19 (6):1113–1118.

Алгоритмы диагностики невусов и опухолей кожи на аппарате «дерматоскоп»

Diagmostics algorithms of nevi and skin tumors with “Dermatoscope” device.

Цитирование: Tleugabilova G.A., Algorithms of diagnosis of nevi and skin tumors using the device «Dermatoscope». Malignant Tumours 2015; 2:72-77

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-72-77

ТЛЕУГАБИЛОВА Г. А.

Использование аппарата «Дерматоскоп» фирмы Scalar (Япония) способствует исследованию образований кожи с возможным увеличением до 100 раз с проведением фото-, видеосъемки и с последующим архивированием. Были выработаны соответствующие рекомендации и определены показания для использования разработанных дифференциально-диагностических алгоритмов в клинической практике. Всем 235 больным была проведена диагностика на аппарате «Дерматоскоп» с обязательным гистологическим исследованием у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение. В работе приведены основные признаки, характерные для выявления невоклеточных невусов, меланомы, базалиомы, себорейного кератоза, гемангиомы, дерматофибромы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что определились новые ранние пути диагностики опухолей кожи. Такой вид диагностики должен стать приоритетным у практических врачей при выявлении злокачественных опухолей кожи.

Ключевые слова: диагностика опухолей кожи, аппарат «Дерматоскоп»

Контактная информация:

Тлеугабилова Гульнар Акынгалиевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии Казахского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО), e-mail: gulnar_tb@mail.ru

GULNAR TLEUGABILOVA

Using the device «Dermatoscope» manufactured by the company Scalar (Japan) facilitates the study of skin lesions with a possible magnification of up to x100 with the options of photographing and video recording and further archiving. Corresponding recommendations have been developed and indications have been determined for the application of the developed differential diagnosis algorithms in the clinical practice. All 235 patients underwent the diagnosis procedure carried out with the aid of the device «Dermatoscope» with a compulsory histologic examination of the patients subjected to surgery. The work presents basic signs typically detected in cases of nevocytic nevi, seborrheic keratosis, hemangioma, dermatofibroma.

The obtained results show that new methods of skin tumor diagnosis have been established. Such a diagnosis method should become the basic one utilized by practitioners for the detection of malignant skin tumors.

Key words: skin tumor diagnosis, device “Dermatoscope”

Contakts:
Gulnar Tleugabilova, Kazakh Medical University of Lifelong Education (former Almaty State Institute of Advanced Medical Education), Department of Oncology, e-mail: gulnar_tb@mail.ru

Актуальность темы

Рак кожи и меланома – одно из наиболее распространенных в мире онкологических заболеваний и в ряде стран (США, Австралия), оно выходит на первое место [1].

Рост заболеваемости раком кожи назван «тихой эпидемией» 20 века. На сегодняшний день по данным онкологической службы республики Казахстан злокачественные новообразования кожи (в том числе меланома кожи) находятся на третьем месте в структуре злокачественных опухолей при 10,6% (10,6% – 2009 г.) и продолжают оставаться в «пятерке лидеров» в структуре онкопатологии среди населения. Показатель заболеваемости раком кожи (без меланомы) в 2010 году составил 17,6% (17,5% – 2009 г.). Заболеваемость раком кожи определилась первым рангом в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях, в г. Алматы, вторым рангом – в Карагандинской и Костанайской областях, третьим – Северо-Казахстанской и в Западно-Казахстанской областях [2].

Выявлено, что меланомой кожи чаще заболевают те люди, которые в течение основного времени своей жизни находятся в помещении, а отдыхают на открытом воздухе под солнцем. Заболеваемость меланомой зависит от количества ультрафиолетовых лучей и солнечной активности. При этом замечено, что из-за более выраженной пигментации кожи у казахов заболеваемость снижается с Севера на Юг почти в 1,5–2 раза, тогда как у русского населения наоборот заболеваемость прогрессивно увеличивается в зависимости о нарастания солнечной инсоляции с Севера на Юг, почти в 1,5 раза. В то же время солнечная активность также влияет на заболеваемость: при нарастании солнечной активности заболеваемость заметно падает и наоборот. Возможно тормозящее влияние солнечной активности на заболеваемость меланомой [3].

Ультрафиолетовая часть солнечного спектра как этиологический фактор рака кожи признана подавляющим большинством сообщества онкологов мира. В одной из областей Южного региона Казахстана – Жамбылской: за 2004 и 2008 годы заболеваемость раком кожи составляла 11,7–8,8%, тогда как в Павлодарской области, расположенной почти на уровне Северо- Казахстанской области, она была равна 24,3–27,4%, т.е. в 2–3 раза больше. Ведь солнца в Жамбылской области больше, чем в Павлодарской. В Восточно-Казахстанской области Казахстана заболеваемость раком кожи за эти годы была в 4–5 раза выше, чем в южных регионах. Доказательством служит высокий показатель заболеваемости раком кожи в г. Усть-Каменогорске (80,0–65,7%), где производилось «урановое топливо». В Павлодарской области воды Иртыша, грунтовые и подземные воды загрязнены канцерогеном бензипиреном и тяжелыми металлами: кадмием, никелем и свинцом [4].

При своевременном обращении к онкологу и адекватном лечении рака кожи на ранней стадии удается полностью излечить 95% больных [1]. Учитывая эти обстоятельства, сохраняется актуальность ранней диагностики, профилактики доброкачественных и предопухолевых заболеваний кожи.

В 2001 г. на первой Консенсусной конференции по дерматоскопии (метод визуальной диагностики кожи с помощью видеоаппаратуры с увеличением в 40–80 и в 100 раз) были выработаны соответствующие рекомендации и определены показания для использования разработанных дифференциально-диагностических алгоритмов в клинической практике. Разработанный алгоритм позволил проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных и немеланоцитарных, а также злокачественных и доброкачественных пигментных новообразований кожи по характерным визуальным признакам [5].

По данным отечественных исследователей [6] выявлено, что чувствительность дерматоскопии для выявления внутрикожных метастазов составила 75,0±4,1%, а при осмотре через лупу, применяемой при стандартных обследованиях, 26,0±3,4% ($p<0,001$).

Цель исследования

Изучение новых возможностей диагностики невусов и опухолей кожи.

Материалы и методы

В работе использованы материалы клинических наблюдений 235 больных, находившихся на обследовании и лечении в Казахском

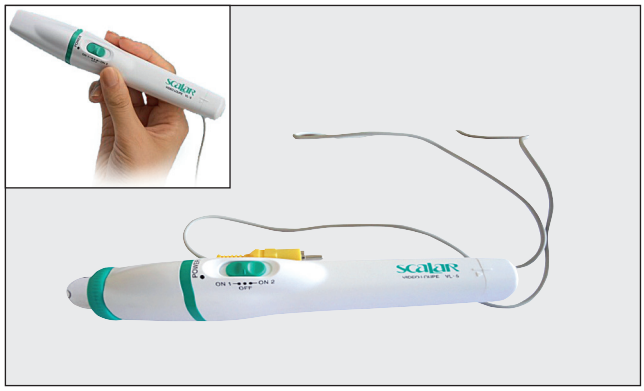


Рисунок 1

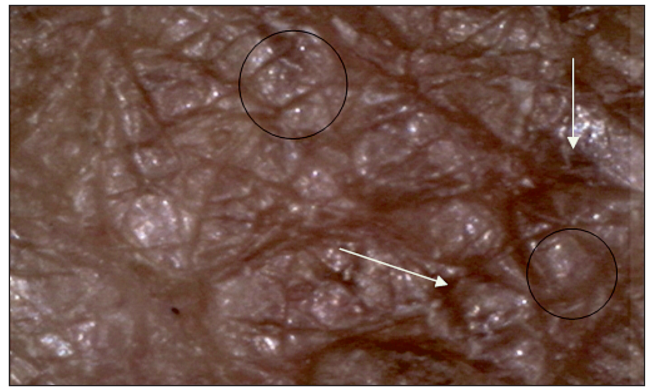


Рисунок 1А

Рисунок 2

Рисунок 2А

НИИ онкологии и радиологии с октября 2011 г. Диагностика невусов и опухолей кожи больных проводилась на аппарате «Дерматоскоп» фирма Scalar (Япония) (Рис. 1). Методика неинвазивна in vivo, исследование кожи можно проводить в любых условиях, где есть компьютер или ноутбук. С помощью аппарата «Дерматоскоп» возможно увеличение образования кожи до 100 раз с проведением фото-, видеосъемки и с последующим архивированием. С помощью данного исследования определяется граница дермы и эпидермиса, сосочковый слой дермы, а также становятся видны пигментация и строение эпидермиса различных образований кожи.

Всем больным была проведена диагностика на аппарате «Дерматоскоп» с обязательным гистологическим исследованием у больных, которым проводилось хирургическое лечение. Выявление невоклеточных невусов проводилось по основным 5 признакам:

1. Ретикулярный признак – пигментная сеть, покрывающая большую часть образования. Пигментная сеть напоминает решетку из линейных сегментов (сотовидных оттенков черного, коричневого или серого цвета (на рис. 1А обведены черным)
2. Глобулярный признак – коричневые структуры круглой или овальной формы (на рис. 1А показаны стрелками)
3. Признак однородности – диффузное равномерное окрашивание всего образования, отсутствие характерных признаков. Пигментация может быть черной, коричневой, голубой, серой или красной (на рис. 2 – однородный серый цвет).
4. Признак звездной лучистости – наличие пигментированных полос или точек и глобул, расположенных в виде лучей по периферии невоклеточного образования. На рис 2А обведено белым. Заметно утолщение и развет-

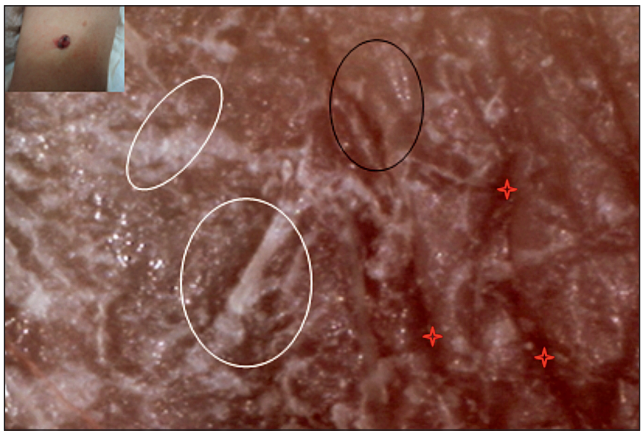


Рисунок 3

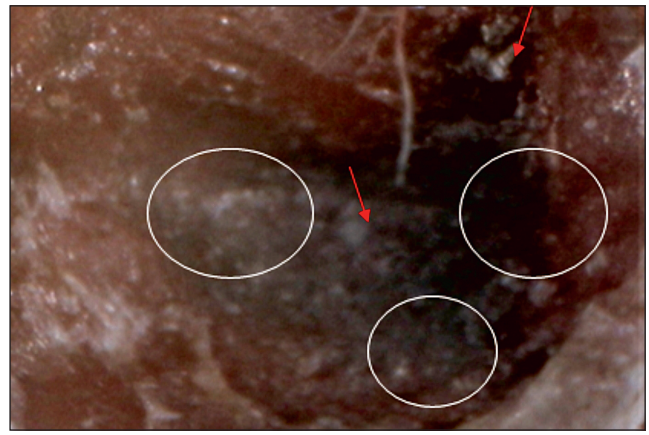


Рисунок 4

вление пигментной сети, более выраженное на периферии образования.

5. Неспецифический признак – нет вышеуказанных признаков. Такой неспецифический признак можно встретить при меланоме.

Пять меланомоспецифических признаков

1. **Атипическая пигментная сеть** – уплотненные и разветвленные участки черного, коричневого или серого цвета. Резкое прерывание атипичной пигментной сети по периферии свидетельствует о меланоме (**на рис. 3 обведено черным**).
2. **Полоски неправильной формы** – изолированные линейные сильнопигментированные скопления на границе эпидермиса и дермы. Этот признак может быть в доброкачественных и злокачественных невоклеточных образованиях, однако этот признак более специфичен для меланомы, особенно если полоски распределены неравномерно (**на рис. 3 – звездочки**).
3. **Точки и глобулы неправильной формы**. Точки и глобулы – резко очерченные черные, коричневые или серые образования различного размера круглой или овальной формы. При меланоме чаще точки и глобулы неправильной формы (**на рис.4 – красные стрелки**).
4. **Неравномерные пигментные пятна** – имеют различный размер, форму и границы неправильной формы. Неравномерная пигментация ограниченных или диффузных пятен – признак малигнизации (**на рис. 4 обведены белым**).
5. **Бело-голубые структуры** – депигментированные участки, похожие на рубцы белесоватого цвета или участки с сочетанием обоих цветов. Наличие этих структур является признаком высокого риска, чаще встречающегося при меланоме (**на рис. 3 обведены белым**).

Меланома без характерных признаков

1. Ассиметрия цвета и строения
2. Розовый и белый цвет настораживает
3. Серый цвет может быть скоплением меланоцитов при регрессирующей меланоме
4. При беспигментной меланоме – образование плоское розоватого цвета с точечными линейными сосудами неправильной формы.

Шесть признаков немеланотических образований

В этих образованиях могут встречаться признаки для базалиомы, себорейного кератоза, гемангиомы или дерматофибромы.

1. Серо-голубые пятна – круглые или овальные участки неправильной формы. Патогномоничный признак при пигментной базалиоме в сочетании с ветвящимися сосудами.
2. Ветвящиеся сосуды – уплотненные и разветвленные кровеносные сосуды, напоминающие по форме ветви дерева. В 99% случаев при базалиоме.
3. Милиум–подобные кисты – круглые образования различного размера белого или желтого цвета.
4. Комедон-подобные отверстия – желто-коричневые или коричнево-черные

резко очерченные образования неправильной формы с черным ободком. Встречаются преимущественно при себорейном кератозе.

5. Красно-голубые лакуны – резко отграниченные образования круглой или овальной формы. Цвет может варьировать от красного, красно-голубого и темно-красного до черного. Красные лакуны – типичный признак гемангиомы и ангиокератомы.
6. Белесоватое пятно в центре – характерный признак дерматофибромы. Это хорошо очерченное круглое или овальное плотное образование с нечеткими контурами, в центре белесоватый участок.

Признаки базалиомы

1. Ветвящиеся сосуды (**на рис. 5 – стрелки**)
2. Бело-голубые структуры (**на рис. 6 – синие стрелки**)
3. Серо-голубые пятна (**на рис. 5 и 6 – обведены красным**)
4. Участки изъязвления (**на рис. 6 – желтые стрелки**).

Гемангиома

1. Красно-голубые лакуны (отграниченные образования круглой или овальной формы различного цвета от красного до черного) – **на рис. 7 – белые стрелки**.
2. Тромбированные сосудистые щели (в данном случае лакуны черного цвета с белесоватым оттенком в центре (тромбированные сосудистые щели) – **на рис. 7 – красные стрелки**.

Дерматофиброма

1. Белесоватое пятно в центре, окруженное пигментной сетью. **На рис.8 – обведено белым**.
2. Милиум-подобные кисты. **На рис. 8 – красные стрелки**.

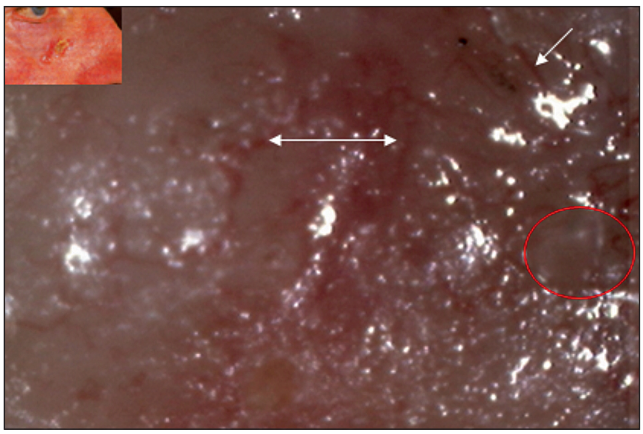


Рисунок 5

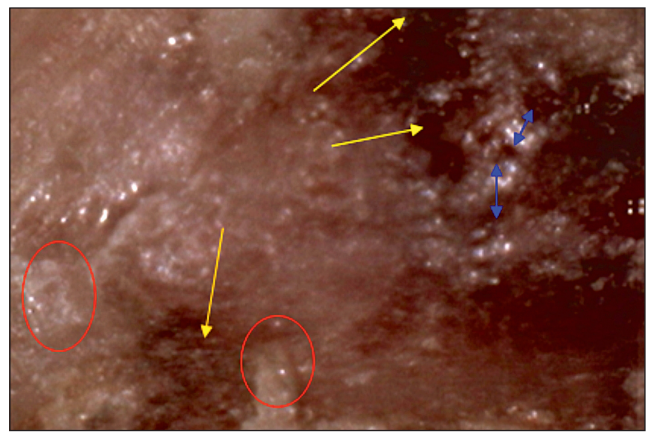


Рисунок 6

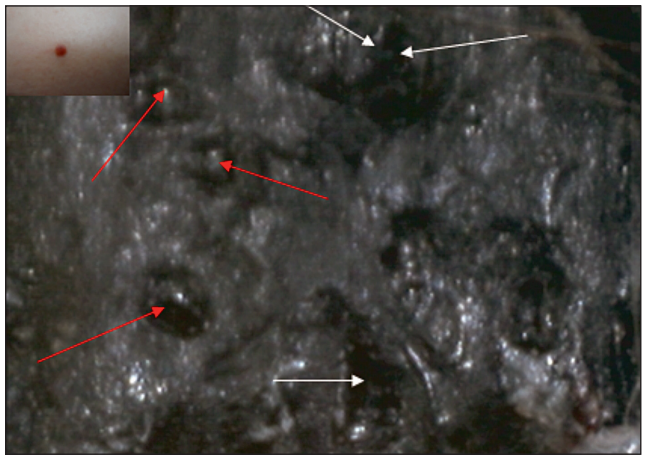


Рисунок 7

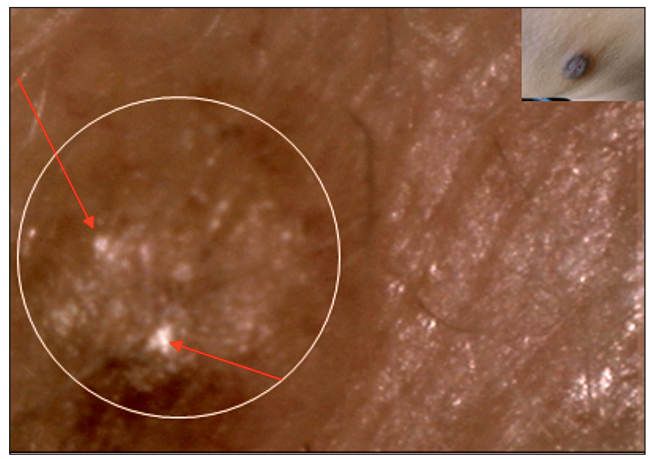


Рисунок 8

Себорейный кератоз

1. Милиум –подобные кисты, **на рис. 9 – белые стрелки**.
2. Комедон-подобные отверстия, **на рис. 9 – красные стрелки**.
3. Серо-голубые пятна, **на рис. 9 – обведено черным**.

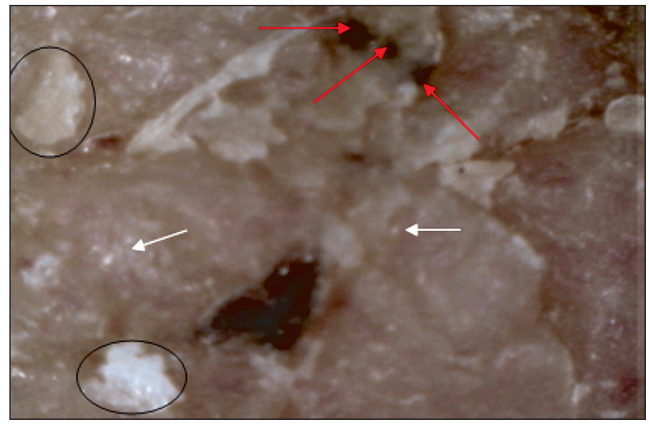


Рисунок 9

Выводы

Таким образом, дерматоскопия позволяет оценить изменения, происходящие в тех или иных образованиях кожи при невусах и доброкачественных опухолях кожи, что дает возможность для успешной и своевременной диагностики злокачественных образований кожи.

Литература

1. Шенталь В. В., Пустынский И. Н. Рак кожи // Реферативный журнал. Онкология клиническая. М., Медицина, 2001, № 11, С. 6.
2. Нургазиев К. Ш., Сейтказина Г. Д., Әжмагамбетова Ә. Е. Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2010 год (статистические материлы), Алматы, 2011.– 108 с.
3. Джамалдинов Д. Д. К вопросу влияния солнечной радиации и активности на заболеваемость злокачественной меланомой в Республике Казахстан. Рак – проблема XXI века. Алматы, 2000 г. С. 93–96.
4. Каримов М. А.О генезе рака кожи в различных регионах Казахстана. Онкология и радиология Казахстана № 3–4 (16–17) 2010. С.7.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. Dermatoscopy of pigmented skin lesions: Results of consensus mettingvia the Internet. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:679–93.
6. Балтабеков Н. Т. Пути улучшения диагностики и лечения меланомы. Дисс. докт. Алматы, 2009.

References

1. Shental V.V., Pustyrskiy I.N. Skin cancer. Clinical oncology. Moscow. 2001. № 11, p. 6.
2. Nurgaziev K.Sh., Seytkazina G.D., Ezhmagambetova E.E. Parameters of oncological service in The Republic of Kazakhstan in 2010. Almaty. 2011. p.108.
3. Djamaldinov D.D. On the question of the effect of solar radiation and its activity on melanoma morbidity in The Republic of Kazakhstan. Cancer –problem of XXIth century. Almaty. 2000. p.93–96.
4. Karimov M.A. About genesis of skin cancer in different regions of Kazakhstan. Oncology and radiology of Kazakhstan. № 3–4 (16–17) 2010. p.7.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. Dermatoscopy of pigmented skin lesions: Results of consensus mettingvia the Internet. J Am A cad Dermatol. 2003; 48:679–93.
6. Baltabekov N.T. The ways of improving of melanoma treatment. Diss.doct. Almaty. 2009.

Стратегия и тактика комплексного лечения больных метастатическим колоректальным раком

Strategy and tactics of treatment in patients with metastatic colorectal cancer

Цитирование: Moiseenko A.B., Goulyaev A.V., Karachun A.M., Belyaeva A.V., Kornilov A. V. Strategy and tactics of complex treatment of metastatic colorectal cancer patients. Malignant Tumours 2015; 2:78-84

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-78-84

МОИСЕЕНКО А. Б., ГУЛЯЕВ А. В., КАРАЧУН А. М., БЕЛЯЕВА А. В., КОРНИЛОВ А. В.

Колоректальный рак является одним из наиболее частых онкологических заболеваний в большинстве стран мира. Заболеваемость и смертность от этой патологии в нашей стране продолжают неуклонно расти, что обусловлено, с одной стороны, поздней диагностикой заболевания, с другой стороны – высокой частотой метастазирования. Более чем у половины больных метастатическим колоректальным раком отдаленные метастазы локализуются в печени. Изолированное поражение печени может в течение длительного времени быть единственным проявлением системного течения заболевания, что при своевременной циторедукции дает возможность добиться значительного увеличения продолжительности жизни, а в ряде случаев – и полного излечения таких больных. Однако до сих пор не существует единой стратегии лечения больных КРР с метастазами в печени в связи с разнородностью контингента больных и трудностями выбора объема лечения. Ведущими мировыми специалистами были предприняты попытки выделить ряд прогностических факторов с целью отбора больных, которым показано интенсивное лечение метастатической формы опухолевого процесса. Общепризнано, что проведение комбинированного лечения таким пациентам существенно улучшает показатели выживаемости, однако выбор конкретных методов лечения и последовательность их применения до сих пор остается предметом споров среди специалистов. Приведены собственные данные о методах и результатах лечения больных метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, комплексное лечение

Контактная информация:

Моисеенко Андрей Борисович – к.м.н., хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, e-mail: anmoiseenko@rambler.ru

ANDREY MOISEENKO, ALEKSEY GULYAEV, ALEKSEY KARACHUN, ANNA BELYAEVA, ALEXANDER KORNILOV

Colorectal cancer is one of the most frequently detected malignancies worldwide. Incidence and mortality rates continue to grow steadily that is due, on the one hand, to the late disease diagnostics, and on the other hand – to the high distant metastases rate. More than a half of all metastatic colorectal cancer patients reveal distant liver metastases. The isolated liver lesions can be the only systemic disease manifestation when early cytoreduction allows the achievement of a significant increase in life expectancy, and in some cases – the complete recovery of such patients. However, so far there was no uniform treatment strategy of patients with colorectal cancer with liver metastases due to the heterogeneity of patients and the difficulties of selecting the treatment volume. The world's leading experts have made an attempt to identify a number of prognostic factors for the selection of patients who have been considered suitable for an intensive treatment due to their metastatic disease. It is generally recognized that the conduction of combined treatment in these patients significantly improves survival but the choice of specific treatment and the timing of its application is still a subject of debates among experts. The authors present their own data concerning the methods and the results of metastatic colorectal cancer patients' treatment.

Гуляев Алексей Викторович – д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Карачун Алексей Михайлович – д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, e-mail: Dr.A.Karachun@gmail.com

Беляева Анна Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Корнилов Александр Витальевич – к.м.н., хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, e-mail: dok_kornilov@mail.ru

Key words: metastatic colorectal cancer, liver metastases, multimodality treatment

Contacts: A. B. Moiseenko, Federal State Budget institution N. N. Petrov scientific research institute, St.Petersburg, e-mail: anmoiseenko@rambler.ru

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний: ежегодно в мире диагностируется более 1 млн. 200 тыс карцином толстой кишки и отмечается около 700 тыс смертей от данной патологии. Так, в США в 2010 году зарегистрировано 142 570 новых случаев КРР, из которых две трети приходится на рак ободочной кишки. В России аналогичный показатель в 2007 г. составлял 54 738, в 2013 году – уже 58406, что соответствует мировым тенденциям роста заболеваемости КРР. Смертность от КРР в США и России в последние годы также, как и заболеваемость, вышла на 3-е ранговое место (9% и 10,6% соответственно). В Санкт-Петербурге, начиная с 2005 г., смертность от КРР у женщин заняла первое место, обогнав смертность от рака молочной железы, и составила в структуре онкологической смертности в 2007 г.– 19% [2, 3, 4, 7, 14, 17]. Такие показатели обусловлены, с одной стороны, поздней диагностикой заболевания, с другой стороны, высокой частотой метастазирования. Так, в 2013 году среди всех вновь выявленных больных КРР четвертая стадия заболевания установлена у 25,9% заболевших [7], при этом у 30–40% больных отдаленные метастазы выявляются в процессе динамического наблюдения уже после проведенного лечения. Более чем у половины больных метастатическим колоректальным раком отдаленные метастазы локализуются в печени, реже наблюдается поражение легких и карциноматоз брюшины [18]. Изолированное поражение метастазами одного органа является более благоприятным фактором прогноза заболевания, что нашло отражение в VII пересмотре классификации TNM [10]. Изолированное поражение печени или легких может в течение длительного времени быть единственным проявлением системного течения заболевания, что при своевременной циторедукции дает возможность добиться значительного увеличения продолжительности жизни, а примерно в 15% случаев – и полного излечения таких больных [8]. Однако до сих пор не существует единой стратегии лечения больных КРР с метастазами в печени. В первую очередь это обусловлено тем, что больные даже с поражением только печени представляют собой крайне неоднородный контингент больных как по характеру течения заболевания, так и по возможностям его лечения. В связи с этим ведущими мировыми специалистами были предприняты попытки выделить ряд прогностических факторов с целью отбора больных, которым показано интенсивное лечение метастатической формы опухолевого процесса. Проведенные исследования показали, что основными факторами прогноза являются синхронность выявления первичной опухоли и отдаленных метастазов, поражение одной или обеих долей печени, количество и размеры метастазов, наличие внепеченочных очагов, отсутствие опухолевых клеток в краях резекции, а также такие лабораторные показатели, как уровень РЭА, щелочной фосфатазы и альбумина [16]. Рядом авторов были разра-

ботаны шкалы для оценки прогноза заболевания с учетом вышеуказанных показателей [16]. В частности, Schindl и соавт. (2005) оценили ряд прогностических факторов до начала лечения и показали, что независимыми прогностическим факторами являются: степень распространенности первичной опухоли кишки, количество метастазов в печени, а также уровень РЭА, щелочной фосфатазы и альбумина в сыворотке крови. На основании этих данных авторами были выделены группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, 5-летняя выживаемость в которых составляла 62%, 20% и 0%, соответственно [24]. Некоторые исследователи считают балльную оценку данных факторов недостаточной для прогнозирования исхода заболевания и предлагают использовать номограммы для оценки факторов прогноза [22].

Таким образом, у специалистов появилась возможность оценивать целесообразность проведения интенсивного лечения больным IV стадией КРР, однако ни одна из вышеупомянутых методик оценки прогноза не вошла в широкую практику, в связи с чем проведение метаанализа данных из разных центров весьма затруднено. Кроме того, до сих пор не существует единого мнения о тактике лечения больных метастатическим КРР. Наибольшую сложность представляют собой больные, у которых первичная опухоль и отдаленные метастазы выявляются синхронно. При этом, несмотря на то, что термин «колоректальный рак» объединяет в себе опухоли и ободочной, и прямой кишок, очевидно, что для их лечения применяются разные подходы, что находит отражение в международных и отечественных рекомендациях [5, 20]. Учитывая позднюю выявляемость КРР в нашей стране, зачастую первоначальной необходимостью при лечении метастатического рака толстой кишки является удаление первичной опухоли для профилактики или устранения уже возникших осложнений [1]. При этом частота осложнений при опухолях прямой кишки гораздо меньше, что во многих случаях позволяет в полном объеме проводить неоадъювантную химиолучевую и/или химиотерапию. Кроме того, зачастую затруднена оценка резектабельности отдаленных метастазов в связи с разной трактовкой этого понятия в различных клиниках [18]. Основные условия, которые необходимо соблюсти при резекции метастазов в печени, это R0-удаление всех очагов в печени и оставление не менее 30% здоровой паренхимы печени (не менее 40% при проведении предоперационной химиотерапии) [18]. Индивидуального подхода требуют случаи с вовлечением крупных сосудов и наличием внепеченочных метастазов.

Установлено, что хирургическое лечение с полной циторедукцией является единственным способом потенциально радикального лечения больных метастатическим КРР. В тоже время результаты отечественных и зарубежных исследований убедительно демонстрируют существенное улучшение общей выживаемости в этой группе больных в случае проведения им периоперационной химиотерапии с использованием современных препаратов [6, 21]. До сих пор идут ожесточенные споры относительно места химиотерапии в плане комплексного лечения больных метастатическим КРР. Часть отечественных и зарубежных авторов первым этапом лечения рекомендуют максимально возможную циторедукцию с последующей химиотерапией [1, 19, 23]. Существенным недостатком такого подхода является в большинстве случаев невозможность полной циторедукции и высокая вероятность дальнейшей диссеминации из-за задержки с началом проведения химиотерапии. Проведение неоадъювантной (в случае резектабельных метастазов) и индукционной (в случае потенциально резектабельных) химиотерапии первым этапом обладает рядом преимуществ. При эффективности химиотерапии становится возможными уменьшение опухолевых очагов и уничтожение микрометастазов. Многие исследователи считают характер ответа на предоперационную химиотерапию значимым прогностическим фактором [9, 11, 13]. При этом в случае отсутствия положительного ответа на химиотерапию и прогрессирование процесса можно оценить агрессивность опухолевого процесса и внести изменения в план лечения таких больных. Следует объективно оценить и отрицательные стороны проведения химиотерапии до операции. При этом происходит ухудшение функции гепатоцитов в результате их повреждения и, соответственно, возникает необходимость оставления большей части паренхимы печени при ее резекции. Возрастает частота послеоперационных ослож-

нений, а кроме того возникает сложность при определении границ резекции печени в случае полного клинического регресса метастатических очагов [12, 22]. В последние годы рядом авторов рекомендован интенсивный режим химиотерапии FOLFOXIRI с целью достижения максимально возможного объективного ответа. Однако частота осложнений при этом существенно превышает таковую при традиционных режимах FOLFOX и FOLFIRI, и в публикациях последних лет именно эти схемы рекомендуют для проведения неоадъювантной терапии больным метастатическим КРР, зачастую в сочетании с таргетными препаратами [18].

При множественном билобарном поражении печени оправданной представляется стратегия двухэтапных операций с химиоэмболизацией ветвей воротной вены остающейся доли. При невозможности осуществить химиоэмболизацию следует учитывать, что показатели частоты послеоперационных осложнений и кровопотери достоверно не различаются при выполнении одномоментных и этапных операций [15].

Неоднозначность подходов к лечению больных метастатическим КРР во многом зависит от возможностей клиники и принятых в ней стандартов, что определяет необходимость дальнейшего поиска значимых факторов прогноза и оптимальной модели лечения таких больных.

За период с января 2012 по март 2014 года в хирургическом отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова получали лечение 93 больных КРР с метастазами в печени. У 70 больных (75,3%) метастазы в печени были выявлены синхронно с первичной опухолью толстой кишки, у 23 больных (24,7%) были выявлены метахронные метастазы в печени. Средний возраст больных в обеих группах достоверно не отличался. Среди больных с метахронным поражением печени мужчин было достоверно меньше по сравнению с группой больных с синхронными метастазами (43,5% и 64,3%, соответственно, $p<0,05$). Первичная опухоль была выявлена в ободочной кишке у 50 больных и в прямой кишке – у 43 больных. У больных раком ободочной кишки синхронные метастазы в печени выявлялись значительно чаще, чем метахронные (82,0% и 18,0%, соответственно), тогда как у больных раком прямой кишки аналогичное соотношение было существенно меньше (67,4% и 32,6%, соответственно) ($p=0,056$), что свидетельствует о более поздней диагностике опухолей толстой кишки. В группе больных с метахронными метастазами одиночный очаг в печени был выявлен у 5 больных (21,7%), 2–3 очага – у 12 больных (52,2%), множественное поражение выявлено у 6 больных (26,1%). В группе больных с синхронными метастазами одиночный очаг в печени был выявлен у 11 больных (15,7%), 2–3 очага – у 22 больных (31,4%), множественное билобарное поражение печени выявлено у 37 больных (52,9%). Таким образом, выявлена тенденция к более частому обнаружению синхронных метастазов среди больных раком ободочной кишки по сравнению с больными раком прямой кишки. Кроме того, обнаружено, что среди больных КРР с синхронными метастазами в печень множественное поражение встречается достоверно чаще, чем среди больных с метахронными метастазами (52,9% и 26,1%, соответственно, $p<0,05$).

Предоперационная химиотерапия (3–7 циклов по схеме FOLFOX/FOLFIRI) проведена 8 больным в группе с метахронным поражением печени, объективный ответ получен у трех больных. 16 больным с метахронным поражением печени (69,6%) проведено хирургическое лечение, из них 10 больным выполнена атипичная резекция печени, 6 больным – гемигепатэктомия. Предоперационная химиотерапия проведена 17 больным в группе пациентов с синхронными метастазами в печени, при этом у 9 больных (52,9%) достигнут объективный ответ. Не оперировано вследствие прогрессии заболевания 4 пациента данной группы. Оптимальную циторедукцию после неоадъювантной химиотерапии удалось выполнить семерым из 15 оперированных больных, получавших предоперационную химиотерапию (46,7%). При этом четверым больным (26,7%) выполнена гемигепатэктомия, троим больным (20,0%) – атипичная резекция печени. 53 больным (57,0%) в связи с наличием осложненной кровотечением либо угрозой кишечной непроходимости первичной опухоли толстой кишки и синхронными метастазами в печени первым этапом было проведено хирургическое лечение. При этом оптимальную циторедукцию удалось выполнить лишь у 13 больных (24,5%):

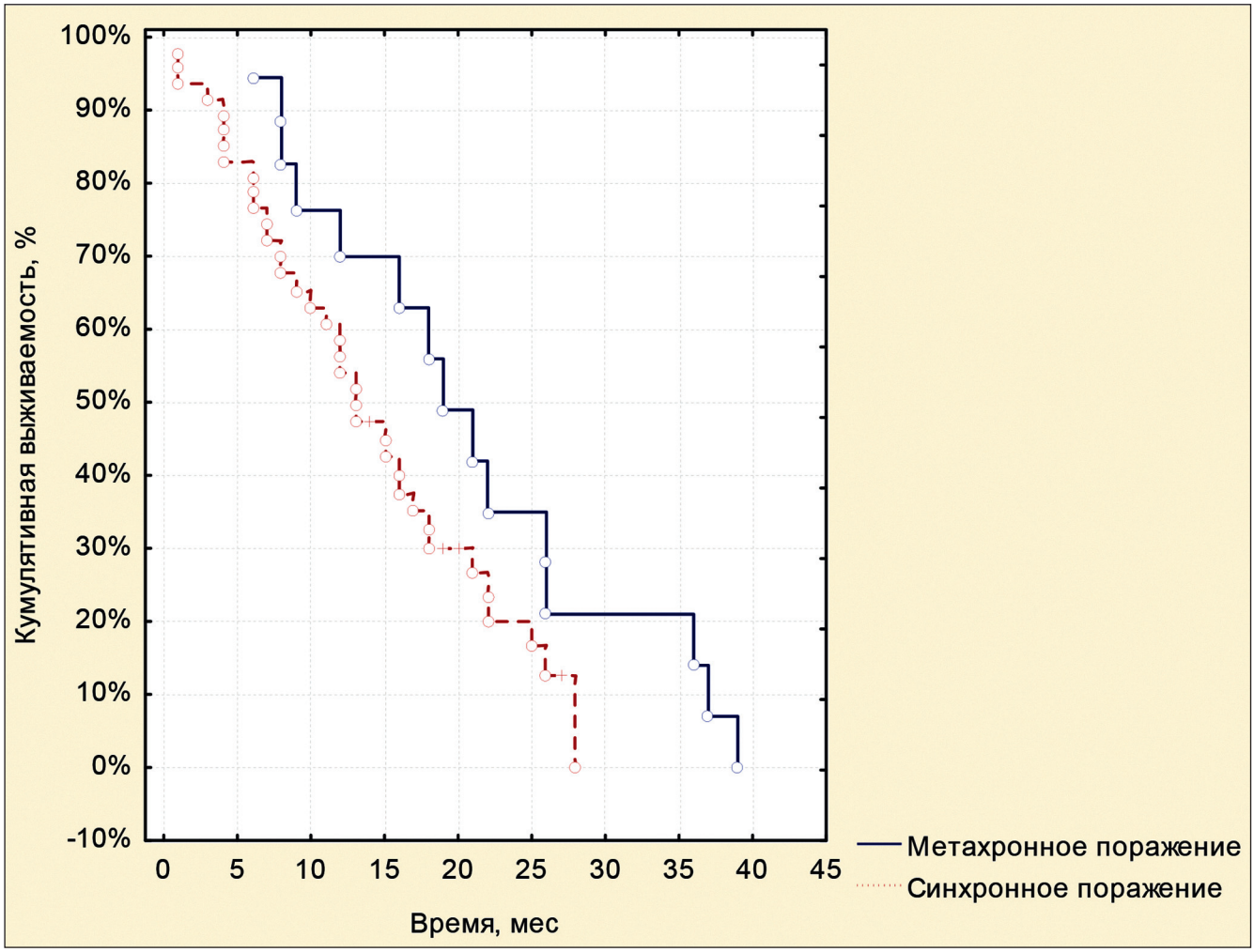


Рис.1. **Кумулятивная выживаемость больных с синхронными и метахронными метастазами в печень**

сочетанную резекцию кишки и гемигепатэктомию – у двух пациентов (3,8%), атипичную резекцию печени – у 11 (20,7%). Еще у 5 больных (9,4%) операция по удалению первичной опухоли толстой кишки была дополнена РЧА метастазов в печени.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что кумулятивная выживаемость выше у больных с метахронными метастазами в печени, однако достоверность не была достигнута в связи с небольшим числом наблюдений в данной группе (p=0,06) (рис.1).

Проведенное исследование показало, что применение неоадъювантной химиотерапии больным колоректальным раком с синхронными метастазами в печень позволяет в 46,7% выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, в то время как при выполнении оперативного пособия без предшествующей химиотерапии произвести циторедукцию возможно лишь у четверти больных (24,5%). При выявлении отдаленных метастазов синхронно с первичной опухолью отмечается менее благоприятный прогноз, чем при метахронном их возникновении.

Литература

1. Алиев В. А., Барсуков Ю. А., Николаев А. В. и др. Обоснование выполнения циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке – взгляд хирурга.// MalignTumours, 2012 – Т. 2, № 2 – Стр. 40–45.
2. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). / Ред. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова – М.,2009.– 252 с.
3. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге.– СПб., 2007.– 422 с.
4. Мерабишвили В. М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге в 2007 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). Ежегодник популяционного ракового регистра.– СПб., 2008.– 256 с.
5. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов. Ноябрь 2013.
6. Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Поляков А. В. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.// Российский медицинский журнал, 2009.– Т. 13.– С. 853–862.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году./ Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой.– М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.– 235 с.
8. Adam R., Aloia T. A. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?// J ClinOncol, 2009.– Vol. 27.– P. 1343–1345.
9. Adam R., Wicherts D. A., De Haas R. J. et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?// Journal of Clinical Oncology, 2008.– Vol. 26, No. 10.– P. 1635–1641.
10. AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition.– 2010. SpringerScience+Business Media LLC.– 718 p.
11. Allen P. J., Kemeny N., Jarnagin W.et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases.//Journal of Gastrointestinal Surgery, 2003.– Vol. 7, No. 1.– P. 109–115.
12. Benoist S., Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases.//Annals of Surgical Oncology, 2009.– Vol. 16, No. 9.– P. 2385–2390.
13. Blazer D. G. III, Kishi Y., Maru D. M.et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases.// Journal of Clinical Oncology, 2008.– Vol. 26, No. 33.– P. 5344–5351.
14. Cancer incidence in five continents. Vol. IX./ Ed. by M. P. Curado et al.– IARC.– 2007.– P.896.
15. Chen J., Li Q., Wang C. et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis,// International Journal of Colorectal Disease, 2011.– Vol. 26, No. 2 – P. 191–199.
16. Haddad A. J., Bani Hani M., Pawlik T. M., Cunningham S. C. Colorectal Liver Metastases.// International Journal of Surgical Oncology, 2011.– Vol.2011.– P.286840.
17. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin.– 2010.– V.60 – № 5.– P.277–300.
18. Khan K., Wale A., Brown G., Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone?//World J Gastroenterol, 2014.– Vol. 20., I.35 – P. 12391–12406.
19. McCarter, M.D. and Y. Fong. Role for surgical cytoreduction in multimodality treatments for cancer // Ann. Surg. Oncol.– 2001.– Vol.8, I.1.– P.38–43.
20. National Comprehensive Cancer Network, version 1.2015.
21. Nordlinger B., Sorbye H., GlimeliusB. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.// The Lancet, 2008.– Vol. 371, No. 9617.– P. 1007–1016.
22. Reddy S. K., Barbas A. S., Clary B. M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management?// Annals of Surgical Oncology, 2009.– Vol. 16, No. 9, pp. 2395–2410.
23. Rosen S. A. et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? // Arch. Surg.– 2000.– Vol.135 (5).– P.530–535.
24. Schindl M., Wigmore S. J., Currie E. J. et al. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation.//Archives of Surgery, 2005.– Vol. 140, No. 2.– P. 183–189.

References

1. Aliev V.A., Barsukov Yu.A., Nikolaev A.V. et al. Justification of providing operations for cytoruduction for metastatic colorectal cancer – a surgeon's opinion. Malignant tumors. 2012. Vol.2. № 2 – p. 40–45.
2. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2007 (morbidity and mortality). Moscow. 2009. p.252.
3. Merabishvili V.M. Malignant tumors in the world, in Russia and in St.Petersburg. 2007/ – p/422.
4. Merabishvili V.M. Oncological service in St/Petersburg in 2007 (morbidity, mortality, survival). St.Petersburg. 2008. p.256.
5. Treatment of malignant tumors Oncologists And Chemotherapeutists Society guideline. 2013.
6. Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V., Polyakov A.V. Combined treatment of patients with colorectal cancer with metastatic lesions of the liver. Russian medical journal/ 2009/ Vol.13. p.853–862.
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Current status of oncological service in Russia in 2013. Moscow. 2014. p.235.
8. Adam R., Aloia T. A. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?// J ClinOncol, 2009.– Vol. 27.– P. 1343–1345.
9. Adam R., Wicherts D. A., De Haas R. J. et al. Complete pathologic response af ter preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?// Journal of Clinical Oncology, 2008.– Vol. 26, No. 10.– P. 1635–1641.
10. AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition.– 2010. SpringerScience+Business Media LLC.– 718 p.
11. Allen P. J., Kemeny N., Jarnagin W.et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases.// Journal of Gastrointestinal Surgery, 2003.– Vol. 7, No. 1.– P. 109–115.
12. Benoist S., Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases.//Annals of Surgical Oncology, 2009.– Vol. 16, No. 9.– P. 2385–2390.
13. Blazer D. G. III, Kishi Y., Maru D. M.et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point af ter resection of hepatic colorectal metastases.// Journal of Clinical Oncology, 2008.– Vol. 26, No. 33.– P. 5344–5351.
14. Cancer incidence in five continents. V ol. IX./ Ed. by M. P. Curado et al.– IARC.– 2007.– P.896.
15. Chen J., Li Q., Wang C. et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis,// International Journal of Colorectal Disease, 2011.– Vol. 26, No. 2 – P. 191–199.
16. Haddad A. J., Bani Hani M., Pawlik T. M., Cunningham S. C. Colorectal Liver Metastases.// International Journal of Surgical Oncology, 2011.– Vol.2011.– P.286840.
17. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin.– 2010.– V.60 – № 5.– P.277–300.
18. Khan K., Wale A., Brown G., Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone?//World J Gastroenterol, 2014.– Vol. 20., I.35 – P. 12391–12406.
19. McCarter, M.D. and Y. Fong. Role for surgical cytoreduction in multimodality treatments for cancer // Ann. Surg. Oncol.– 2001.– Vol.8, I.1.– P.38–43.
20. National Comprehensive Cancer Network, version 1.2015.
21. Nordlinger B., Sorbye H., GlimeliusB. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.//The Lancet, 2008.– Vol. 371, No. 9617.– P. 1007–1016.
22. Reddy S. K., Barbas A. S., Clary B. M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management?// Annals of Surgical Oncology, 2009.– Vol. 16, No. 9, pp. 2395–2410.
23. Rosen S. A. et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? // Arch. Surg.– 2000.– Vol.135 (5).– P.530–535.
24. Schindl M., Wigmore S. J., Currie E. J. et al. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation.//Archives of Surgery, 2005.– Vol. 140, No. 2.– P. 183–189.

МОСКВА
17–19
ноября 2015
КРОКУС ЭКСПО
XIX
РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС
ФГБУ РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO
АОР
Ассоциация Онкологов России
www.rosoncoweb.ru

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Российского общества клинической онкологии и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.
Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в списки цитирования Scopus и Medline.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.
Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.
Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

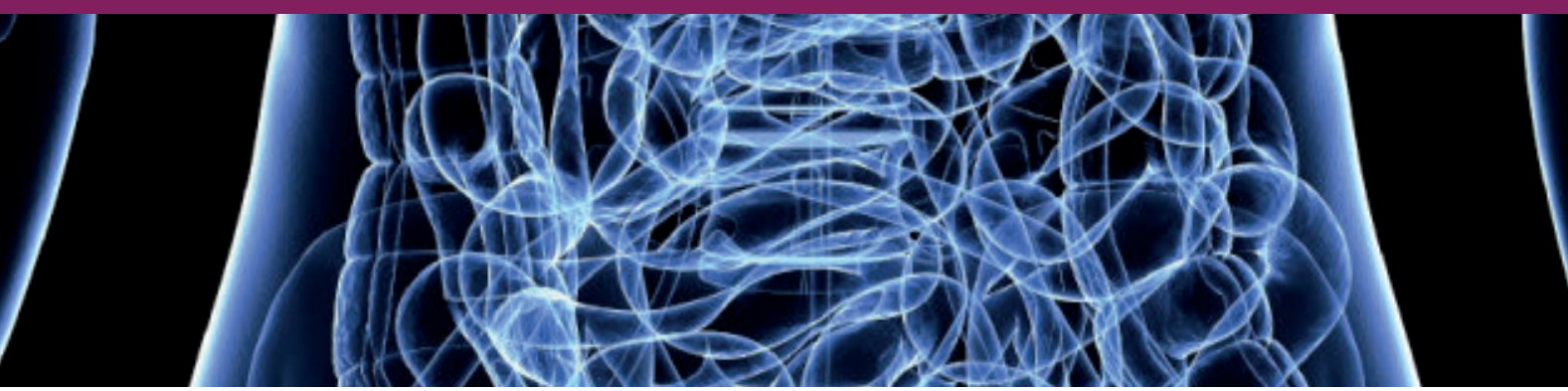
Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала
http://www.malignanttumours.org

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала или по электронному адресу: editoral@oncoprogress.ru

Мультидисциплинарные школы-семинары по Онкологии 2015 г.

Регистрация на месте. Начало в 13.00.
Место проведения: Московский Клинический Научный Центр,
ш. Энтузиастов д. 86. Подробнее www. mknc.ru

21 мая	Актуальные подходы в лечении нейроэндокринных опухолей
18 июня	Актуальные подходы в комбинированном лечении первичного и метастатического поражения печени
23 июля	Актуальные подходы в лечении злокачественных опухолей щитовидной железы
24 сентября	Экстренная онкология
22 октября	Актуальные подходы в лечении злокачественных опухолей женской репродуктивной системы
26 ноября	Актуальные подходы в ранней диагностике злокачественных опухолей
24 декабря	Актуальные подходы в лечении злокачественных образований поджелудочной железы и желчевыводящих протоков



МКНЦ
Московский клинический научный центр

Орг. комитет:
Департамент развития и международного сотрудничества
Московский Клинический Научный Центр
Тел.: 8 495 304 29 41, 8 926 05 05 114, e-mail: org@mknc.ru

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы» ОАО Агентство «Роспечать» – **71159**

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.

Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ" **Ф СП - 1**
Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ На газету / журнал **7 1 1 5 9** (индекс издания)

«Злокачественные опухоли» (наименование издания)

Количество комплектов

На **20**__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому

Линия отреза

П В	место	литер

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА **7 1 1 5 9** (индекс издания)

На газету / журнал **«Злокачественные опухоли»** (наименование издания)

стоимость	подписки	руб. коп.	Количество комплектов
	каталожная	руб. коп.	
	переадресовки	руб. коп.	

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

			Город
почтовый индекс			село
			область
			Район
код улицы			улица
дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.