

# Azərbaycan Onkologiya Jurnalı

Milli  
Onkologiya  
Mərkəzi



National  
Center of  
Oncology

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə  
Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzi  
Onkoloqların Elmi Cəmiyyəti

YARIM İLLİK ELMİ-PRAKTİKİ JURNAL

**BAŞ REDAKTOR**  
*akademik C.Ə.Əliyev*

**Baş redaktorun müavini**  
*professor M.Q.Məmmədov*

**REDAKSİYA HEYYƏTİ**

**Ə.Ə.Abdullayev**, *tibb üzrə elmlər doktoru, dosent*  
**Ə.C.Əliyev**, *tibb üzrə elmlər doktoru, professor*  
**A.R.Əliyev**, *tibb üzrə elmlər doktoru, dosent*  
**İ.H.İsayev**, *tibb üzrə elmlər doktoru, professor;*  
**Ə.X.Kərimov**, *tibb üzrə elmlər doktoru, professor*  
**S.R.Qiyasbəyli**, *tibb üzrə elmlər doktoru, dosent*  
**F.Ə.Mərdanlı**, *tibb üzrə elmlər doktoru, professor*  
**İ.N.Musayev**, *tibb üzrə fəlsəfə doktoru*  
**Ə.Ə.Soltanov**, *tibb üzrə elmlər doktoru*  
**R.A.Hüseynova**, *tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent*

**Jurnalin məsul katibi**  
*K.K.Nurubəyli*

**EDITOR-IN-CHIEF**  
**J.A.Aliyev**, *academician*

**Deputy Chief Editor**  
**M.G.Mammadov**, *professor*

**EDITORIAL BOARD**

**A.A.Abdullayev**, *Ph.D., Sc.D.*  
**A. J.Aliyev**, *professor, Ph.D., Sc.D.*  
**A.R.Aliyev**, *Ph.D., Sc.D.*  
**I.H.İsayev**, *professor, Ph.D., Sc.D.*  
**A.Kh.Karimov**, *professor, Ph.D., Sc.D.*  
**S.R.Giyasbayli**, *Ph.D., Sc.D.*  
**F.A.Mərdanlı**, *professor, Ph.D., Sc.D.*  
**İ.N.Musayev**, *PhD*  
**A.A.Soltanov**, *Ph.D., Sc.D.*  
**R.A.Huseynova**, *Ph.D.*

**Executive secretary of the journal**  
*K.K.Nurubeyli*

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

ISSN 2413-0044

**Redaksiyanın ünvanı:**  
370011, Bakı şəh.,  
H.Zərdabi küç., 79 B.

**Korrektor:** *Ş. Ş. Əliyeva*  
**Dizayner:** *K. Ə. Məcidov*

**Tel:** (+99412) 537-08-11 (2946)

Jurnalin elektron versiyası Milli Onkologiya  
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:  
[www.mom.gov.az](http://www.mom.gov.az)

1 '16

Çapa imzalanmışdır 25.12.2015.  
Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 14,5  
Sifariş № 1065. Tiraj 100



*mətbəəsində çap edilmişdir.*

*Azərbaycan Respublikasının Ədliyyə Nazirliyi  
Mətbu nəşrlərin reystrinə daxil edilmə nömrəsi  
№ 3930, 21.11.2014-cü il tarixindən*

**İCMALLAR**

- 6 *Д.А.Алиев, Р.С. Зейналов, И.Н. Мусаев*  
**Циркулирующие опухолевые клетки**
- 16 *Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев*  
**Протеинкиназа mTOR: роль в поддержании клеточного гомеостаза и развитии опухолей**
- 24 *Ə.С.Əliyev, İ.С.Əliyeva, А.М.Əliyeva*  
**Qalxanabənzər vəzinin papilyar karsinomaları zamanı birincili və residivli xəstələrdə diaqnostika və müalicə taktikasının seçilməsi**
- 31 *А.Т. Амирасланов, Н.Б. Ашурова*  
**Роль маркеров апоптоза и гормональной рецепции при канцерогенезе рака шейки матки**
- 35 *L.Ə.Məlikova, E.E.Bağirova, E.B. Mansurov, X.Ü. Salmanova, R.R. Soltanova, F.E. Əliyeva*  
**İrsən ötürülən BRCA1/2 genlərin mutasiyalarının HRM metodu ilə aşkar edilməsinin üstünlükləri**
- 38 *Г.А. Алескерова, Р.С. Исмаил-заде, Л.П.Халафова, Н.А.Ахадова*  
**Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по современным протоколам**
- ORİJİNAL MƏQALƏLƏR**
- 45 *С.Ə.Əliyev, S.E. Rəhimzadə, E.L.Mehdi, F.Ə.Novruzov*  
**Azərbaycanda 100 onkoloji xəstənin ilk FDG PET-KT müayinə nəticələri**
- 50 *İ.H.İsayev, R.R. Qaziyeva, A.T.Əliyev, K.İ.Kazimov, N.H.Quliyeva, N.M.Əsgərov, Z.M. Həsənova, S.Y.Əliyeva*  
**Baş və boyun nahiyəsi bədən xassəli şişlərinin şüa müalicəsinin əsas prognostik göstəricilərdən asılı olaraq effektivliyi**
- 55 *S.E.Rəhimzadə, S.S.Vətənxah, A.F.İmanova, S.F.İsayeva*  
**Palpasiya olunmayan süd vəzi törəmələrinin BI-RADS klassifikasiyasına görə qiymətləndirmə və nəticələri**
- 59 *M. M. Davudov, Ç. R. Rəhimov, H.A.Fəthi, Ş.Ə.Məhəmmədov*  
**Baş-boyun nahiyəsi rekonstruksiya cərrahiyyəsində müxtəlif növ fleplərin istifadəsinə yanaşma**
- 64 *Ю.Р.Алияров, А.Х.Керимов, Н.А.Аскеров, А.А.Керимли*  
**Осложнения неoadьювантной радиохимиотерапии при раке прямой кишки**
- 71 *E.C.Qasimov, A.F., Əhədov Y.M. Astanov*  
**Səthi sidiklik törəmələrinin diaqnostika və müalicəsində müasir baxışlar**
- 76 *Ə.A.Soltanov, R.R.Bağirov, A.Q. Hətəmov, Y.Q.Qocamanov*  
**Bronx güdülünün natamamlığının profilaktikası**
- 80 *N.Q.Qıbləliyeva, Ş.T.İbadova, F.T.Qasimova, L.Q.Əliyeva*  
**Yumurtalıqların epitelial mənşəli şişlərinin doppler müayinə metodunun qiymətləndirilməsi**
- 84 *M.A.Байрамова*  
**Влияние ожирения на течение беременности и развитие акушерских осложнений**

## QISA MƏLUMATLAR

- D.A.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, Л.А.Меджидова, С.С.Гурбанов, Ш.Р.Алиева, Р.Р.Солтанова, Х.У.Салманова*
- 92 **Морфологические особенности билатерального рака молочной железы**
- A.A.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Н.Г.Кулиева*
- 94 **Астенические расстройства у больных с опухолью органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненной механической желтухой**
- Ghalib Noori Nasr, G.M.Nəsrullayeva, A.Y.Qaziyev, Cavad X. Al-Ali*
- 98 **Bəsrə (İraq) və Bakıda (Azərbaycan) döş xərçəngi xəstələrində CA15.3 (karsinoma antigen)**
- A.Kazimov*
- 100 **Prostat vəzi xərcəngində transrektal ultrasəs müayinəsinin rolu**
- Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, Y.R.Əliyarov*
- 103 **Qarın boşluğu üzvlərinin xəstəliklərinə görə müxtəlif cərrahiyyə əməliyyatlarından sonra, relaparotomiyaların kliniki qiymətləndirilməsi**
- Ф.А.Марданлы, Ш.А.Алыев, В.М.Мададова, Р.Ш.Ганифаева, Л.М.Ибишева*
- 106 **Показатели заболеваемости и смертности рака тела матки в Шеки-Закатальском экономическом регионе**
- Ф.М.Ахундова, Л.П.Менделеева, Р.А.Алиева, Р.К.Таги-заде, М.К.Мамедов*
- 108 **Исследование экспрессии аберрантных маркеров множественной миеломы в костном мозге у пациентов на момент диагностики заболевания с помощью иммунофенотипирования**
- Ghalib Noori Nasr, G.M.Nəsrullayeva, A.Y.Qaziyev, Cavad X. Al-Ali*
- 113 **Döş xərçəngi xəstələrində MMP-9 (metatazda və proqnostik biomarker kimi)**
- R.B.Bayramov, S.E.Hüseynova, R.T.Abdullayeva, V.V.İbrahimov*
- 116 **Ezofaqoqastral birləşmənin Siewert II tip adenokarsinoması zamanı adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin səmərəsi**
- A.Ə.Абасов, А.З.Дербендова, И.А.Гаджиева, Э.Э.Кязимов*
- 119 **Таргетной терапия рака яичников**
- A.T.Kəzimov*
- 123 **Оценка риска рака предстательной железы**
- M.S.Mahmudov, A.Ə.Kərimov*
- 125 **Kəskin leykozlu xəstələrdə müalicədən əvvəl klinik simptomlar və həyat keyfiyyətlərinin qiymətləndirilməsi**
- M.K.Mamedov, Ю.А.Ахмедов, Л.П.Халафова, Р.К.Таги-заде, А.А.Кадырова*
- 128 **О серопозитивности онкологических больных разного возраста в отношении вирусов энтеральных гепатитов**
- V.Z.Xəlilova*
- 130 **Sümük şişi olan xəstələrin qan serumunda FABP və endotelin**

## REVIEWS

- J.Aliyev, R.Zeynalov, I.Musayev*  
6 **Circulating tumor cells**
- J.Aliyev, R.Zeynalov, I.Musayev*  
16 **Proteinkinase mTOR: the role in supporting of cellular homeostasis and in tumor growth**
- A.Aliyev, İ.Aliyeva, A.Aliyeva*  
24 **Diagnosis and treatment selection for patient with primary and recurrent papillary thyroid cancer**
- A.Amiraslanov, N.Ashurova*  
31 **The role of apoptosis markers and hormone reception in carcinogenesis of cervical cancer**
- L. Melikova, E.Baqirova, E.Mansurov, Ch..Salmanova, R. Soltanova, F.Aliyeva*  
35 **Superiority detects of BRCA1/2 germline mutation by HRM method**
- G.Aleskerova, R.Ismail-zade, L.Khalafova, N.Achadova*  
38 **Treatment for acute lymphoblastic leukemia with modern protocols**

## ORIGINAL ARTICLES

- J.Aliyev, S. Rehimzade, E. Mehdi, F. Novruzov*  
45 **First 18-FDG PET/CT scan results of 100 cancer patients from Azerbaijan Republic**
- H.Isayev, R.Gaziyeva, A.Aliyev, K.Kazimov, N.Kuliyeva, N.Askerov, Z.Hasanova, S.Aliyeva*  
50 **The effectiveness of radiation therapy in head and neck malignant tumors depending on main prognostic parameters**
- S.Rahimzade, S.Vatankhah, A.İmanova, S.İsayeva*  
55 **Correlation and results of BI-RADS classification of non-palpable lesions of breast**
- M. Davudov, Ch.Rahimov, H. Fathi, Sh. Mahammadov*  
59 **Approach to the use of various types of flaps in head and neck reconstructive surgery**
- Y.Aliyarov A. Karimov, N.Askerov, A.Karimli*  
64 **Side effects of neoadjuvant radiochemotherapy of patients with rectal cancer**
- E.Gasimov, A. Ahadov, Y.Astanov*  
71 **Current approaches in diagnostic and treatment of superficial malformations of urine bladder**
- A.Soltanov, R.Baghirov, A.Gatamov, Y.Gojamanov*  
76 **Profilaxsy of bronchus stump leakage**
- N.Giblaliyeva, Sh.İbadova, F.Gasimova, L.Aliyeva.*  
80 **Assessment of the doppler examination methods of the ovarian epithelial originated tumors**
- M. Bayramova*  
84 **Influence of obesity during pregnancy and development of obstetric complications**

## BRIEF COMMUNICATIONS

- J.Aliev, R.Jafarov, T.Najafov, S.Rahimzade, L.Majidova, S.Gurbanov, Sh.Alieva, R.Soltanova, Kh.Salmanova*  
92 **Morphological features of bilateral breast cancer**

- A. Abdullayev, N. Askerov, N. Quliyeva*  
**94 Asthenic disorders in patients with tumors of hepatopancreatoduodenal zone complicated by obstructive jaundice**
- Ghalib Noori Nasr, G. Nasrullayeva, A. Gaziye, Jawad KH Al-Ali*  
**98 CA15.3 in breast cancer patients in Basra (Iraq) & Baku (Azerbaijan)**
- A. Kazimov*  
**100 The role of transrectal ultrasound in prostate cancer**
- A. Kerimov, N. Askerov, A. Aliyev, R. Zeynalov, Y. Aliyarov*  
**103 Clinical evaluation of relaparotomy by patients after different surgical procedures in abdominal cavity**
- F. Mardanly, Sh. Aliyev, V. Madadova, R. Ganifaeva, L. Ibisheva*  
**106 Morbidity and mortality cervical cancer Sheki-Zagatala economic region**
- F. Akhundova, L. Mendeleeva, R. Aliyeva, R. Tagi-zadeh, M. Mamedov*  
**108 Investigation of multiple myeloma aberrant markers expression in bone marrow at patients for the moment of disease diagnostics by immunophenotyping**
- Ghalib Noori Nasr, G. Nasrullayeva, A. Gaziye, Jawad KH Al-Ali*  
**113 MMP-9 expression in breast cancer patients (in metastasis and as prognostic biomarker)**
- R. Bayramov, S. Huseynova, R. Abdullayeva, V. Ibrahimov*  
**116 Effect of adjuvant chemotherapy in patients with Siewert's type II EGJ adenocarcinoma**
- A. Abasov, A. Darbandova, I. Hacıyeva, E. Kazimov*  
**119 Target therapy of ovarian cancer**
- A. Kazimov*  
**123 Assessment of prostate cancer risk**
- M. Mahmudov, A. Kerimov*  
**125 Evaluation of clinic symptoms and life quality on acute leukemia patients before the treatment**
- M. Mamedov, Y. Akhmedov, L. Khalafova, R. Tagi-zadeh, A. Kadiyova*  
**128 About seropositivity to enteral hepatitis viruses determined at oncological patient with different age**
- V. Khalilova*  
**130 FABP and endothelinin serum of patients with bone tumors**

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

*Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов, И.Н.Мусаев*  
 Национальный центр онкологии, г.Баку

### CIRCULATING TUMOR CELLS

*J.Aliyev, R.Zeynalov, I.Musayev*

Fundamental discoveries of recent years in the field of circulating tumor cells (CTC) are gave the key to the rationale adverse prognostic role of these cells in the malignant tumors. The presence of circulating tumor cells in blood indicates acquisition tumor fundamentally new qualities, invasiveness and ability to metastasize. There is no doubt that the CTC is not only the key to understanding the biology of metastasis, but also represent a prognostic and predictive tumor marker of the new generation, which reflect the effectiveness of antitumor treatment.

**Key words:** circulating tumor cells, disseminated tumor cells, metastasis, epithelial – mesenchymal transition.

Хорошо известно, что опухолевые клетки могут поступать в кровь и оседать в различных органах, в первую очередь, в костном мозге, даже на самых ранних стадиях развития рака. Опухолевые клетки, обнаруживаемые в крови, носят название циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Опухолевые клетки, обнаруживаемые в органах (чаще всего в костном мозге), называются диссеминированными опухолевыми клетками (ДОК). Они обнаруживаются в очень малых количествах 10-6-8 среди лейкоцитов и миелокариоцитов и могут персистировать годами и десятилетиями [1,2,3,4].

Наличие ЦОК или ДОК является при целом ряде эпителиальных опухолей неблагоприятным фактором прогноза независимо от стадии заболевания. Именно эти клетки дают рост метастазов спустя годы и десятилетия после радикальной операции [5,6].

Современные принципы стадирования рака главным образом основаны на степени диссеминации опухоли, вовлеченности метастатических узлов и наличии отдаленных метастазов, подтвержденных технологиями визуализации. В связи с этим следует отметить, что применяющиеся в настоящее время методы стадирования не достаточно корректны и чувствительны для отражения самого процесса диссеминации опухолевых клеток – основного механизма прогрессирования рака [7]. В то же время система стадирования должна служить индикатором сложного взаимоотношения первичного рака и метастазирования, вместо простого описания локализации опухоли. Недавние исследования дают надежду на возможность охарактеризовать метастатическое поведение раковых клеток вне упрощенной стадии TNM. Надо полагать, что в будущем система стадирования могла бы включать идентификацию субпопуляций ЦОК, различающихся по своему метастатическому потенциалу. Понимание молекуляр-

но-генетических механизмов и процессов, участвующих в метастазировании, может проложить путь к новым прогностическим моделям и способам планирования лечения.

**Биология ЦОК.** Предполагается, что ЦОК в кровотоке представляют собой депозит опухолевых клеток, сброшенных в кровеносное русло из первичного очага, начиная на ранней стадии заболевания при размере опухолевого очага менее 1мм или во время хирургического вмешательства [8]. Несмотря на все последние исследования в этой области, механизм формирования ЦОК и их вклад в формирование метастазов еще до конца не ясен. Это углубленное понимание метастатического процесса крайне важно, поскольку 90% больных раком умирают от метастатической болезни [9,10,11].

С цитопатологической точки зрения, популяция ЦОК состоит из разных типов опухолевых клеток, таких как эпителиальные опухолевые клетки, мезенхимальные опухолевые клетки, клетки с гибридным эпителиально-мезенхимальным фенотипом, стволовые опухолевые клетки и опухолевые микроэмболы (циркулирующие опухолевые микроэмболы) [12,13,14].

Циркулирующие раковые клетки имеют сходство со стволовыми раковыми клетками в том, что они значительно чаще экспрессируют маркеры стволовых клеток (CD44+/CD24-/цитокератины+), чем первичная опухоль, способны к самоподдержанию и длительному нахождению в покоящемся состоянии, обладают пластичностью, т.е. способностью превращаться в мезенхимальные клетки (эпителиально-мезенхимальный транзит) и обратно. Немаловажное сходство так же — резистентность к химиолучевой терапии [11].

Детальная характеристика ЦОК свидетельствует о том, что они экспрессируют целый ряд маркеров (Twist1, Snail1, Zeb1, FOX C2, Slug, виментин,

фибронектин, Act2), указывающих на приобретение эпителиальными раковыми клетками мезенхимальных свойств – эпителиально-мезенхимальный переход. И наконец, что очень важно значительная часть этих клеток утратили эпителиальные маркеры (ErCam, MUC-1, CK-19), в числе которых – панэпителиальные маркеры, традиционно используемые для определения ЦОК [15].

Впервые инвазию злокачественными клетками вен и лимфатических сосудов у больного базально-клеточным раком кожи обнаружил К. Tirsch в 1865г. В 1869 г. Ashworth сообщил о наличии злокачественных клеток в сосудах больного, умершего от метастатического рака. О циркулирующих клетках как о «метастазах в кровь» сообщал также Н.Н. Петров. Однако, только в последнее время благодаря развитию методов молекулярной визуализации опухоли были раскрыты основные механизмы реализации программы метастатического каскада – биологического феномена, который начинается с процесса эпителиально-мезенхимального перехода, утраты клеточной адгезии, приобретения опухолевой клеткой свойств аномальной подвижности и инвазивности, циркуляции клеток в кровотоке и заканчивается колонизацией злокачественными клетками отдаленных органов с последующей реализацией гематогенных метастазов [8,16].

Инвазию долгое время считали последним этапом в развитии опухоли. Дополнительные представления об инвазии, которые появились в последнее время в результате молекулярно-генетических, эпидемиологических и экспериментальных исследований на животных, свидетельствуют о способности агрессивных раковых опухолей выделять ЦОК на очень ранней стадии, даже на стадии карциномы *in situ* [16,17]. В любом случае, инвазия возникает до того, как опухоль и/или метастаз становятся обнаруживаемыми методами визуализации [16,18].

В 2009г. Klein С. А. [19] была предложена гипотеза параллельной прогрессии, которая по сути является логическим продолжением теории ранней диссеминации В. Fisher. В. Fisher рассматривал канцерогенез как системное явление. Например, канцерогенез в солидных опухолях он приравнивал к канцерогенезу при гемобластозах. В частности, рак молочной железы он рассматривал, как изначально системное заболевание, что в последующем явилось одним из оснований для внедрения в клиническую практику адьювантной химиотерапии [20,21].

Согласно гипотезе параллельной прогрессии Klein С. А., процесс метастазирования начинается на самых ранних стадиях канцерогенеза, сразу после активации в клетке протоонкогенов, а не в результате длительного накопления онкогенных мутаций отдельными клеточными клонами в первичной опухоли. Эпителиальная клетка уже после фазы инициа-

ции способна активировать скрытые эмбриональные программы эпителиально-мезенхимального перехода, приобретает нехарактерную для нее патологическую подвижность, разрушает базальную мембрану, проникать в системный кровоток, достигать преметастатической ниши в тканях отдаленного органа и формировать метастаз [19].

Таким образом, исходя из теории ранней диссеминации, основные положения которой сформулированы Klein С. А. *In silico* (компьютерное моделирование), формирование метастаза происходит независимо и параллельно с ростом первичной опухоли, что в последующем было доказано в эксперименте. Эта концепция позволяет объяснить наличие метастазов опухоли без выявленной первичной локализации и отдаленных метастазов при ранних клинических стадиях рака (T1-2N0M1), а также частые различия в рецепторных и генетических характеристиках первичной опухоли и ее метастазов.

**Эпителиально-мезенхимальный переход.** В ходе опухолевой инвазии некоторые раковые клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и приобретают фенотип мезенхимальных клеток, которые обладают повышенной подвижностью и способностью секретировать компоненты внеклеточного матрикса, а также деградировать эти компоненты, продуцировать некоторые ростовые факторы. Эти клетки при помощи ферментов — матриксных металлопротеиназ запускают деградацию коллагена IV, ламининов — компонентов базальной мембраны. Соседние стромальные клетки (фибробласты, моноциты, лимфоциты, эндотелиоциты) секретируют множество ростовых факторов, способствующих активации экспрессии генов протеиназ. Кроме того, эти клетки усиливают действие опухолевых клеток при помощи активации важного протеолитического каскада активации плазминогена [15,22].

Эпителиально-мезенхимальный переход — сложный процесс изменения клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный, происходящий в процессе эмбрионального развития, при заживлении ран, а также при ряде патологических процессов. Современные исследования позволяют говорить о том, что процесс ЭМП также лежит в основе опухолевой инвазии и метастазирования [15,22].

Феномен ЭМП был впервые описан Thierry J.P. в 2002 г. как морфологическая перестройка, которая определяет ряд ключевых стадий обособления и формирования эмбриональных тканей. Одним из основных процессов, происходящих во время нормальной регенерации тканей, является превращение эпителиальных клеток в мезенхимальные и, наоборот, из мезенхимальных клеток — в эпителиальные. Разница между этими двумя основными фенотипами клеток существенна. Эпителиальные клетки плотно

связаны друг с другом и с внеклеточным матриксом – базальной пластинкой эпителия. Мезенхимальные клетки расположены в толще внеклеточной матрицы и обладают другой полярностью, а это в свою очередь означает, что у них другое расположение цитоскелета и распределение внутриклеточных органелл. Показано, что ЭМП свойственен нормальному эпителию в процессе его развития, особенно на этапах эмбриогенеза, когда эпителий приобретает подвижность и активно внедряется в подлежащие слои. Данное явление также имеет место при травматических повреждениях ткани. В результате эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами и участвуют в регенеративных процессах [15]. В настоящее время известен ряд ключевых моментов в реализации механизмов ЭМП, среди которых:

- *подавление экспрессии гена E-кадгерина, участвующего в образовании плотных контактов между эпителиоцитами. Снижение количества E-кадгерина описано для многих типов карцином, показано его неблагоприятное прогностическое значение [15];*

- *увеличение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, таких как виментин, гладкомышечный актин, фибронектин;*

- *усиление клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета;*

- *повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, участвующие в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны.*

*Существуют три типа эпителиально-мезенхимального перехода (по классификации R.A. Weinberg):*

- *1-й тип характерен для эмбрионального морфогенеза;*

- *2-й тип наблюдается при различных видах воспаления, регенерации тканей и при формировании фиброза;*

- *3-й тип является неотъемлемой частью канцерогенеза.*

ЭМП индуцируется сигналами, поступающими извне клетки, в том числе теми, которые возникают вследствие воспаления и повреждения тканей. Инфильтрация опухоли клетками иммунной системы, наличие в ее микроокружении многочисленных стволовых клеток, таких как опухолевые стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, а также гипоксия – все эти факторы могут стать индукторами ЭМП в опухолевых клетках. Несколько сигнальных путей участвуют в этом процессе: peptide growth factors, Src, Ras, Ets, integrin, Wnt/beta-catenin, Notch [23,24]. К числу молекул индукторов ЭМП относятся растворимые факторы роста (эпидермальный, фак-

тор роста гепатоцитов и фибробластов, инсулиноподобные, трансформирующие), а также целый ряд молекул внеклеточного матрикса. Все эти факторы активируют сигнальные пути, ведущие к реализации генетической программы ЭМП. В результате ингибируется экспрессия генов, кодирующих белки плотных контактов (в том числе E-кадгерин), в то время как транскрипция генов компонентов цитоскелета и генов белков внеклеточного матрикса, наоборот, активируется [25,26].

Первый этап ЭМП представляет собой разрушение эпителиальных межклеточных контактов, плотных соединений, слипающихся между собой, десмосом и щелевых контактов, а также нарушение клеточной полярности через изменение частиц, так называемых PAR- и Scribble-полярных комплексов. Экспрессия эпителиальных генов подавляется одновременно с активацией экспрессии мезенхимальных генов. Далее структура актина реорганизуется, и клетки приобретают подвижность и инвазивный потенциал. Это происходит путем образования концентрированных групп полярных актиновых волокон и формирования псевдоподий (ламеллоподий и др.), а также благодаря экспрессии матриксных металлопротеиназ, воздействующих на микроокружение клетки.

Таким образом, ЭМП сопровождается утратой характерных черт эпителия (структуры ткани, клеточных взаимодействий, контроля специфическими факторами роста). Клетки изменяют свою форму, приближаясь к фибробластоподобной, приобретают подвижность, прекращают образование антигенов, характерных для эпителиальных тканей, снижается их пролиферативная активность, инактивируется процесс созревания. В результате такие клетки приобретают свойства стволовых с их полипотентностью, также увеличивается выживаемость клеток, появляется резистентность к апоптозу и независимость от территории роста [27].

Показано, что механизмы ЭМП часто вовлечены в патогенез злокачественных эпителиальных опухолей человека. В этих случаях ЭМП сопровождается агрессивным клиническим течением онкологического заболевания с возрастанием инвазивных свойств опухоли и ее метастатического потенциала [23,24,27]. Выявлено, что высокая частота ЭМП отмечается при опухолях ряда локализаций, в частности при раке желудка, молочной железы и во многом определяет их прогрессию и агрессивное клиническое течение. При светлоклеточном раке почки установлена необычная, адипогенная форма ЭМП, для которой, помимо других изменений, характерно накопление липидов в опухолевых клетках [28].

Феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации представляет собой пример фенотипической пластичности эпителия. Наиболее часто это



явление регистрируется в недифференцированных карциномах и включает морфологические изменения размера и формы, плеоморфизм клеток и ядер, гиперхромазию и гиперплоидность, а также увеличение митотической активности [29].

По всей видимости, феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации раковой клетки имеет двойное значение для злокачественной опухоли. С одной стороны, эпителиальные клетки, получившие возможность трансформироваться в миофибробласты, теряют злокачественный фенотип и представляют собой основу для формирования собственной фиброзной стромы опухоли, что дает дополнительные преимущества для выживания составляющих ее клеток. С другой стороны, по данным R.A.Weinberg [30], клетки в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода приобретают свойства стволовых клеток рака с реализацией основных своих функций – метастазирования, колонизации и пролиферации в отдаленных органах, а также колонизации первичной опухоли и стимуляции ее роста (см. ниже гипотеза self-seeding). Этот процесс обратим. После колонизации органа клетки могут подвергаться мезенхимально-эпителиальному переходу. Таким образом, с феноменом эпителиально-мезенхимальной трансформации связаны многие процессы биологии опухолевого роста и метастазирования [27].

**В результате процесса ЭМП клетки эпителиальной опухоли становятся подвижными и способны проникать в сосуды.** Такое явление характерно для большинства карцином [27]. При этом с точки зрения потенциала для клинической практики существенно, что такие опухолевые клетки претерпевают сугубо физиологическое, а не генетическое превращение, так как процесс ЭМП обратим. Ряд исследователей обнаружили обратный процесс – мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП), позволяющий клеткам, которые подверглись ЭМП, вернуться в состав эпителиальной ткани. Метастазы, возникшие на основе ЭМП, способны приобретать морфологию исходной опухоли, а эпителий в краевых зонах операционной раны при их иссечении может приобретать фибробластные свойства [31].

По данным ряда авторов, ЭМП играет важную роль в прогрессии эпителиальных опухолей в сторону недифференцированного, более злокачественного фенотипа. Снижению уровня дифференцировки способствуют изменение локального микроокружения и утрата эпителиальной морфологии. Однако полной утраты тканеспецифических свойств не происходит – эпителиальные опухоли всегда сохраняют, по крайней мере, часть признаков исходной ткани и способность к обратной дифференцировке. При снижении уровня дифференцировки может происходить возобновление синтеза эмбриоспецифических белков, характерных для незрелых клеток определен-

ного типа. Классическим примером такой активации является резкспрессия белка альфа-фетопротеина, специфичного для эмбриональной печени, которая наблюдается при гепатоканцерогенезе и широко используется в диагностике этого вида опухолей [31].

В то же время необходимо отметить, что отсутствие ЭМП и сохранение опухолью эпителиальной структуры не исключает ее инвазивности. Рядом авторов показана способность к метастазированию опухолей даже при сохранении высокодифференцированной эпителиальной морфологии, например, путем коллективной миграции клеток [32].

Последние публикации демонстрируют углубление понимания механизмов регуляции ЭМП. В частности, показано, что некодирующие РНК и переключатели альтернативного сплайсинга играют важную роль в ЭМП и прогрессировании рака и могут служить в качестве маркеров для различных эпителиальных или мезенхимальных состояний клетки. Также увеличивается число известных науке малых молекул, принадлежащих в основном к ингибиторам киназ, которые модулируют ЭМП и могут быть потенциальными мишенями противоопухолевой терапии [33]. В то же время большое количество все еще неизвестных факторов и смешанная природа сложных сигнальных путей, связанных с ЭМП, приводят к тому, что клиническое значение открытия ЭМП и его роли в прогрессировании рака является еще относительно небольшим. Клиницистам важно понимать специфические особенности этого явления, поскольку, по мнению исследователей, появление в онкологической практике новых терапевтических стратегий, связанных с воздействием на процесс ЭМП – перспектива ближайшего будущего.

**Интравазация опухолевых клеток.** В экспериментальных моделях было установлено, что ежедневно в кровоток из 1 г опухолевой ткани поступает 1 млн клеток, при этом только 1 клетка из 4 может достигнуть премеастигической ниши и только 0,01% клеток реализуются в макрометастаз. Эпителиальные клетки в кровотоке имеют очень низкую выживаемость: 85% из них, попадая в «капиллярную ловушку», погибают в течение нескольких минут после интравазации. При этом они превращаются в апоптотические тельца. Этому способствуют гемодинамический стресс и взаимодействие с клетками иммунной системы, выполняющей роль иммунного надзора [11].

Выживание злокачественной клетки в кровотоке происходит в том случае, если во время эпителиально-мезенхимального перехода в ней активировались антиапоптотические программы, позволяющие избежать состояния anoikis (одна из форм апоптоза, когда физиологическая смерть клетки происходит в результате нарушения межклеточной адгезии и взаимодействия с матриксом). Большинство выживших

клеток с повышенным метастатическим потенциалом экспрессируют факторы, ингибирующие апоптоз, и являются устойчивыми к anoikis. Выжившие в кровотоке клетки меняют свои гемодинамические и метаболические свойства и могут обнаруживаться как в виде единичных циркулирующих клеток, так и в виде циркулирующих опухолевых микроэмболов (феномен коллективной миграции) [8].

Для описания солитарных ЦОК используют термин высокодиссеминированная ангиогенная болезнь (highlyangiogenic and disseminated). Эти клетки, биология которых очень похожа на биологию стволовых клеток рака, не вступают в клеточный цикл (находятся в фазе покоя G0) и не пролиферируют. Этот факт объясняет устойчивость клеток к апоптозу [30].

В микроциркуляторном русле злокачественные клетки взаимодействуют с эндотелием сосудистой системы, активируя его. Активированный эндотелий совместно с опухолевой клеткой привлекают к себе эндотелиальные и стромальные клетки, клетки иммунной системы, опухольассоциированные фибробласты, макрофаги и дендритные клетки. Именно стромальные клетки, циркулирующие совместно с опухолевыми, обеспечивают выживание, пролиферативные преимущества и скорейшую колонизацию тканей отдаленных органов [27,34].

Процесс прикрепления циркулирующих опухолевых клеток к поверхности сосудистого эндотелия довольно схож с процессом прилипания лейкоцитов к эндотелию в очаге воспаления и включает в себя две последовательные стадии: установление слабой непостоянной адгезии и прочное стабильное связывание клетки с эндотелием с последующей ее инвазией [35,36,37].

В начальной стадии (слабая непостоянная адгезия) установления контактов важную роль играет так называемое «углеводное распознавание». Как опухолевые клетки, так и эндотелиоциты несут на своей поверхности разнообразные олигосахариды (в составе мембранных гликопротеинов или гликолипидов). Состав этих олигосахаридов на поверхности опухолевых клеток может определять избирательность их метастазирования в разные органы. При воздействиях, вызывающих нарушения в углеводных цепях, наблюдается утрата способности опухолевых клеток прикрепляться к эндотелию и давать метастазы [38]. Важно, что разнообразные гликоконъюгаты, экспрессируемые на поверхности эндотелия, обладают значительной органной специфичностью. Таким образом, взаимное «распознавание» углеводных цепей на поверхности опухолевых клеток и эндотелиоцитов может обеспечить начальную стадию избирательной адгезии опухолевых клеток к эндотелию сосудов органа-мишени. Это начальное очень слабое сцепление вскоре несколько усиливается в результате активации эндотелия тромбином,

гистамином или различными цитокинами, ведущими к экспрессии молекул адгезии: Р-селектинов и Е-селектинов [39].

Во второй, более поздней стадии контакт между опухолевой клеткой и эндотелием стабилизируется благодаря экспрессии активированным эндотелием молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, которые связываются со своими интегриновыми рецепторами на поверхности опухолевых клеток. Контакты, опосредованные интегринными, становятся значительно прочнее по сравнению с «селективными» контактами. В упрочении контактов, помимо интегриновых рецепторов к VCAM-1 и ICAM-1, важную роль играет интегрин альфа Iib бета, экспрессируемый многими типами опухолевых клеток [39].

После достижения стабильной связи опухолевых клеток с эндотелием следует ретракция эндотелиоцитов. Это «открывает дорогу» опухолевым клеткам в субэндотелий, который обнажается в результате ретракции эндотелиоцитов [40,41].

Сходная картина наблюдается и при инвазии опухолевыми клетками стенки брюшной полости: мезотелиальная выстилка брюшины малоадгезивна для опухолевых клеток, которые прикрепляются лишь в ограниченных естественных участках обнажения субмезотелиального матрикса (так называемых «стоматах»). Однако в результате ретракции мезотелиоцитов (индуцированной опухолевыми клетками или воспалительными изменениями брюшины) опухолевые клетки получают доступ к обнажившейся субмезотелиальной базальной мембране, к которой они прочно прикрепляются [42].

Инвазия субэндотелиального матрикса обеспечивается усиленной экспрессией опухолевыми клетками интегриновых и неинтегриновых рецепторов для ламинина и других молекул адгезии наряду со значительно сниженной экспрессией рецепторов для фибронектина. Усиленная экспрессия рецепторов для ламинина и сниженная для фибронектина в настоящее время рассматриваются как необходимое условие для приобретения опухолевыми клетками инвазивного и метастатического фенотипов [40,41].

Как выяснилось, опухолевые клетки проявляют избирательность при контактах не только с микроваскулярным эндотелием, но и с субэндотелиальным внеклеточным матриксом [40,41]. Состав последнего варьирует в различных органах: например, в легких матрикс богат коллагеном IV, ламинином и эластином, тогда как в матриксе печени относительно преобладают гепарансульфат-протеогликаны. Опухолевые клетки, экспрессирующие высокий уровень соответствующих рецепторных молекул адгезии, будут избирательно прикрепляться к субэндотелию соответствующего органа (и, следовательно, формировать в нем метастазы). В свою очередь внеклеточный матрикс способен индуцировать опухолевые клетки

к экспрессии специфических для данного матрикса рецепторов. Избирательность метастазирования может также быть обусловлена действием органных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию и подвижность опухолевых клеток, которые экспрессируют соответствующие рецепторы к этим факторам [43,44,45].

Таким образом, как и микроваскулярный эндотелий, субэндотелиальный внеклеточный матрикс может выполнять функцию «селекционера» для отбора метастазирующих опухолевых клеток. Дальнейшему продвижению опухолевых клеток вглубь субэндотелия и пенетрации сосудистой стенки способствует их протеолитическая активность [16].

ЦОК могут объединяться в кровотоке в циркулирующие опухолевые микроэмболы и демонстрировать таким образом феномен коллективной миграции. Микроэмболы имеют высокий пролиферативный потенциал, устойчивы к апоптозу и обладают свойством агрессивного метастазирования. Выживанию опухолевых микроэмболов во многом способствует их коаптация с тромбоцитами, которые, с одной стороны, играют роль своеобразного щита, а с другой – приводят к состоянию гиперкоагуляции формированию сосудистых тромбов, характерных для стадии гематогенного метастазирования. Опухолевые микроэмболы не могут покинуть просвет сосуда экстравазацией, но они приводят к опухолевой эмболии, пермеации клеток в просвет сосуда, разрыву стенки капилляра и пролиферации в интерстиции [14].

Таким образом, большинство ЦОК представлены в кровотоке в виде апоптотических телец, очень малое количество – в виде солитарных опухолевых клеток, а также в виде циркулирующих опухолевых микроэмболов.

Судьба выживших в кровотоке опухолевых клеток также различна. Часть клеток попадает в премеаастатическую нишу и колонизирует отдаленные органы с последующей реализацией гематогенного метастаза. Премеаастатической нишей для этих клеток могут быть ткани висцеральных органов и костный мозг [8].

Некоторые клетки, обогащенные во время циркуляции цитокинами и факторами роста (продукт активированных эндотелиальных и стромальных клеток), возвращаются в первичную опухоль (метастазируют «в себя»). Биологический смысл этого явления – стимуляция роста первичной опухоли. Таким образом, ткани первичной опухоли являются третьей премеаастатической нишей для ЦОК [46,47].

Основываясь на этих данных Larry Norton et al. (2006) и Mi-Young Kim et al. (2009) (Cancer Biology and Genetics Program Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York) сформулировали гипотезу self-seeding (самозасева), что позволило объяснить

некоторые особенности метастазирования и биологии опухолевого роста. Из этой гипотезы следует, что процесс метастазирования является двунаправленным и допускает существование рециркуляции, реинфильтрации и колонизации циркулирующими клетками самой первичной опухоли, где для них уже подготовлена премеаастатическая ниша [46,47].

Выжившую в кровотоке опухолевую клетку, по мнению этих исследователей, ожидают три варианта развития событий:

1. Циркулирующие опухолевые клетки могут колонизировать отдаленные органы;

2. Сразу же после первичной интравазации возвращаться из кровотока в строму первичной опухоли, колонизируя саму первичную опухоль;

3. После формирования метастазов в отдаленных органах, клетки снова могут проникать в системный кровоток (повторная интравазация) и гематогенно метастазировать в первичную опухоль («метастазы в себя»).

Описаны даже наблюдения метастазирования одной опухоли во вторую, синхронную опухоль. Биологическое значение процесса self-seeding заключается в том, что агрессивные циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие металлопротеиназы, коллагеназу-1, компонент цитоскелета фацин-1, возвращаясь в строму, изменяют и модифицируют микроокружение первичной опухоли. При этом строма получает провоспалительные цитокины (IL-6 и IL-8), а также набор миелоидных клеток-предшественников, которые способствуют ангиогенезу и росту самой первичной опухоли. С точки зрения гипотезы self-seeding процесс метастазирования следует рассматривать как необходимое условие не только для формирования опухолей в отдаленных органах, но и для роста первичной опухоли [48,49].

Наконец, некоторые клетки сохраняют способность циркулировать в кровотоке в течение длительного времени. Так, солитарные злокачественные клетки нередко обнаруживаются в крови больных раком молочной железы спустя 10 лет после завершения радикального лечения.

**Клиническое значение определения ЦОК.** В последнее десятилетие для определения ЦОК опробовано множество методик: ПЦР с обратной транскрипцией, центрифугирование на градиенте плотности, лизис цельной крови, проточная цитометрия, иммуномагнитная сепарация, метод микрочипов, и некоторые другие [1]. Первой системой для непосредственного определения ЦОК в крови пациентов, одобренной FDA для клинического использования, стала система CellSearch™ (Janssen Diagnostics, Inc.), принцип работы которой основан на подсчете количества эпителиальных опухолевых клеток, выделяемых из крови. Идентификация клеток осуществляется с помощью флюоресцентно меченых антител к

цитокератинам (8, 18, 19), общему лейкоцитарному антигену CD45 и ядерного красителя DAPI [1]. В настоящее время данная система утверждена FDA для клинического применения при трёх локализациях злокачественных опухолей: раке молочной железы, простаты и толстой кишки. Референсными значениями считаются менее 5-ти ЦОК в образце при раке молочной железы, менее 3-х при колоректальном раке и менее 5-ти при раке простаты. При превышении референсных значений образец считается положительным на наличие ЦОК [1,50].

**ЦОК в определении прогноза при опухолях молочной железы.** В настоящее время известно, что опухолевые клетки в периферической крови у больных ранним (N0) раком молочной железы обнаруживаются в 30% случаев, у больных местнораспространенным (N+) раком – в 36%, у больных метастатическим раком – в 70% случаев. Выявление клеток в периферической крови не зависит от возраста, менструальной функции, стадии, гистологического типа, уровня экспрессии рецепторов прогестерона, *serbB2*, *p53* и *Ki67*. После завершения адьювантной химиотерапии в крови больных раком молочной железы I и II стадий в 27,3% случаев определяются циркулирующие клетки СК19+. У этих больных риск рецидива в 3,8 раза выше, а безрецидивный интервал короче: ожидаемая частота рецидива составляет 70%. Был сделан вывод о том, что ЦОК являются независимыми прогностическими признаками раннего рецидива [51,52].

Содержание ЦОК в периферической крови изменяется в зависимости от эффективности проводимой химио- или гормонотерапии (были изучены режимы CMF, FEC, оценена эффективность доцетаксела, тамоксифена, летрозолла). Сделан вывод о том, что оценка наличия/отсутствия солитарных опухолевых клеток в периферической крови может быть использована в качестве мониторинга у больных, получающих системную химиотерапию или гормонотерапию [51,52].

М. Cristofanilli с соавт. (2004) опубликовали результаты исследования 83 пациенток метастатическим раком молочной железы. Для выяснения прогностического значения выявленных в крови ЦОК забор крови на исследование проводили перед началом терапии, через 3–4 недели после инициации терапии, и далее через каждые 9–12 недель. Результаты исследования показали, что у больных, имевших до лечения 5 и более ЦОК, медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составили 2,7 и 10,1 месяца, соответственно, против 7 и 18 месяцев и более у больных, в крови которых до начала терапии отмечено менее 5 ЦОК ( $p < 0.001$ ) [53].

**ЦОК в определении прогноза при опухолях предстательной железы (РПЖ).** Danila D.C. с соавт. (2007; 2011) методом CellSearch™ определяли

ЦОК у 120 пациентов РПЖ. У 57 % пациентов с костными метастазами РПЖ в крови выявлялось 5 и более ЦОК. У пациентов с метастазами только в мягкие ткани и, получавших химиотерапию, количество ЦОК в крови было менее 5. У пациентов с костными метастазами при наличии в крови 5 и более ЦОК общая выживаемость составила 10,4 месяца против 18,4 месяца у больных, в крови которых выявлено менее 5 ЦОК. Аналогичная тенденция наблюдалась и у пациентов с метастазами только в мягкие ткани, получавших цитотоксическую терапию, где общая выживаемость составила 9 и 22,7 месяца, соответственно [54,55].

Resel F.L. с соавт. (2012) исследовали кровь 30 больных локализованным РПЖ и 30 больных метастатическим РПЖ. В группе с локализованным РПЖ у 27 % имелись ЦОК, ни у одного из них число ЦОК не превысило 2. У 80% пациентов метастатическим РПЖ обнаружены ЦОК, медиана содержания которых составила 18 клеток. Авторами выбрана точка cutoff в 4 ЦОК в 7,5 мл крови, для определения группы больных с плохим прогнозом. При превышении этого значения отмечено снижение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (24 месяца против 45, и 7 против 44) в сравнении с больными, уровень ЦОК у которых был меньше 4 ( $p < 0,001$ ) [56].

В исследовании Amato R.J. с соавт. (2013) определены ЦОК у 202 пациентов метастатическим РПЖ. Пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 – 0 ЦОК/7.5 мл, группа 2 – меньше 5 ЦОК/7.5 мл, группа 3 – 5-100 ЦОК/7.5 мл, группа 4 – более 100 ЦОК/7.5 мл крови. Общая выживаемость для 1 группы установлена не была, для 2, 3 и 4 группы составила 78,5; 73,3 и 70,7 месяца соответственно. Наибольшее число ЦОК обнаружилось у пациентов с костными метастазами [57].

**ЦОК в определении прогноза при колоректальном раке.** Колоректальный рак, также как рак молочной и предстательной желез, является одним из самых частых злокачественных новообразований в структуре заболеваемости и смертности. В исследовании Cohen S.J. с соавт. (2008) установлен порог позитивности в 3 ЦОК для метастатических форм колоректального рака. ЦОК определяли методом CellSearch™ у 430 больных метастатическим раком толстой кишки до лечения, после 1, 2 и 3 курса терапии. При сравнении групп больных с благоприятным (менее 3 ЦОК в 7,5 мл крови) и неблагоприятным исходным уровнем ЦОК (более 3 ЦОК в 7,5 мл крови) медиана безрецидивной выживаемости составила 4,5 против 7,9 месяцев; медиана общей выживаемости 9,4 против 18,5 месяцев [58].

Katsuno с соавт. (2008) отмечают, что уровень ЦОК имеет прямую связь с поражением лимфатических узлов и стадией заболевания. У пациентов

колоректальным раком с наличием лимфогенных метастазов частота обнаружения ЦОК значительно выше по сравнению с пациентами без лимфогенных метастазов (50 % против 21 %) [59].

В работе Tol J. С соавт. (2009) обследовано 467 больных колоректальным раком. Уровень ЦОК определяли с помощью CellSearch™ до начала химиотерапии и через равные промежутки после начала терапии. 29 % пациентов имели изначально высокий уровень ЦОК. Медиана времени до прогрессирования составила 8,1 месяца для пациентов с высоким базовым числом ЦОК и 10,5 месяца для пациентов с низким базовым содержанием ЦОК; медиана общей выживаемости для этих групп составила 13,7 и 22 месяца, соответственно ( $p < 0,0001$ ) [17].

**ЦОК при опухолях других локализаций.** В работе Normanno N. И соавт. (2014) определена прогностическая значимость ЦОК у 60 пациентов распространённым мелкоклеточным раком лёгкого с использованием системы CellSearch™. Подсчёт ЦОК производили до начала химиотерапии и после завершения первого или всех курсов терапии. ЦОК были обнаружены у 90 % пациентов до начала лечения. Авторами показано, что лишь изменение уровня ЦОК после завершения 1 цикла ХТ является ценным прогностическим фактором, а приводимые ранее уровни позитивности для других локализаций злокачественных опухолей оказались неприменимы при данной патологии [60].

Похожие выводы были сделаны и в более раннем исследовании Nou J.M. с соавт. (2012). Уровень ЦОК, по мнению авторов, является независимым прогностическим фактором для пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого, а сохранение уровня ЦОК выше 50 после окончания курса терапии свидетельствует о неадекватном подборе схемы лечения и ассоциируется с плохим прогнозом [14].

Krebs M.G. с соавт. (2011) определяли ЦОК методом CellSearch™ у 101 пациента III–IV стадией немелкоклеточного рака лёгких до и после первого цикла стандартной ХТ. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 6,8 и 8,4 месяца у пациентов с числом ЦОК  $< 5$ , против 2,4 и 4,3 месяца у больных с уровнем ЦОК  $\geq 5$  до лечения. Несмотря на безусловную достоверность полученных данных, авторы отмечают, что для клинического использования при немелкоклеточном раке лёгкого системы CellSearch™ необходимы дальнейшие исследования [61].

При гепатоцеллюлярной карциноме высокий уровень ЦОК в крови коррелировал с вероятностью рецидива после гемигепатэктомии и снижением безрецидивной выживаемости [62].

Poveda A. С соавт. (2011) в мультицентровом рандомизированном исследовании протестировали 216 пациенток раком яичника с помощью системы

CellSearch™. Пациентки, имевшие 2 и более ЦОК, показали меньшую выживаемость без прогрессирования (3,2 месяца против 6,6 месяца) и общую выживаемость (12,4 месяца против 20,6 месяца) чем те, в крови которых обнаружена 1 ЦОК или не имевшие ЦОК. Однако, общее число пациенток, позитивных на наличие ЦОК было невелико, что может быть объяснено предпочтительным для рака яичника негематогенного пути метастазирования, а также сниженной экспрессией EpCAM, либо потерей его в результате эпителиально-мезенхимального перехода [6].

Начат поиск ЦОК при меланоме (СМС – circulating melanoma cells). В проспективном исследовании Khoja L. С соавт. (2013) на платформе CellSearch™ установили, что у пациентов с уровнем ЦОК 2 и более достоверно снижалась общая выживаемость в сравнении с больными, у которых число ЦОК было меньше 2 (7 месяцев против 10) [63].

**Заключение.** Таким образом, проведенный анализ литературы демонстрирует, что наличие ЦОК в крови свидетельствует о приобретении опухолью принципиально новых качеств – инвазивности и способности к метастазированию. Несомненно, что ЦОК не только являются ключом к пониманию биологии метастазов, но также представляют собой высокоспецифичный и высокочувствительный показатель опухолевой гематогенной диссеминации. Кроме того, уровень ЦОК – точный и независимый прогностический и предиктивный онкомаркер нового поколения, отражающий эффективность противоопухолевого лечения.

Перспективными представляются исследования, направленные на выделение и исследование ЦОК для определения их биологических особенностей. Ценными данными представляется определение жизнеспособности ЦОК, экспрессии ими маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, что имеет существенное значение для понимания особенностей метастазирования. Крайне важно сравнение ЦОК с клетками первичной опухоли, особенно их мембранного профиля, различие мембранных антигенов ЦОК и раковых стволовых клеток.

Изучение ЦОК, вероятно, принесет значительную клиническую пользу благодаря возможности неинвазивно определять рецидивы рака на ранней стадии и использовать более персонализированную и эффективную противоопухолевую терапию.

**Ключевые слова:** циркулирующие опухолевые клетки, диссеминированные опухолевые клетки, метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Никипелова Е.А., Шатова Ю.С. и соавт. Опыт определения циркулирующих опухолевых клеток на аппарате Verudex II CellSearch при раке молочной железы без отдаленных метастазов. // Ж. «Фундаментальные исследования», 2014, № 3, с.747–749.
2. Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. Фундаментальная онкология. // Ж. Онкогинекология, 2013, № 1, с. 12–18.
3. Чигринова Е.В., Бокин И.И., Жордания К.И. и соавт. Микрометастазы в костном мозге у больных раком яичников — новая проблема? // Ж. Опухоли женской репродуктивной системы, 2007, № 1–2, с.59–64.
4. Paterlini-Brechot P., Benali N. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. // J.Cancer Lett, 2007, v.253, p.180-204.
5. Hofman V., Ilie M., Long E. Et al. Detection of circulating tumor cells as a prognostic factor in patients undergoing radical surgery for non-small cell lung carcinoma: Comparison of the efficacy of the CellSearch Assay and the isolation by size of epithelial tumor cell method. // Int. J. Cancer, 2010, N.2, 2011 p.
6. Poveda A., Kaye S., McCormac R. et al. Circulating tumor cells predict progression-free survival in patients with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer // J.Gynecol. Oncol., 2011, v.122, p.567–572.
7. Janni W., Vogl F., Wiedswang G. Et al. Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse — a European pooled study // J.Clin. Cancer. Res., 2011, v.17, p. 2967–2976.
8. Nguyen D., Bos P., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. // J.Nat. Rev. Cancer, 2009, v.9, p.274–284.
9. Aguirre-Ghiso J. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. // J.Nat. Rev. Cancer, 2007, v.7, p. 834–846.
10. Bidard F., Matiot C., Delaloue S. Et al. Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer // J. Annals of oncology, 2010, v.21, p.729–733.
11. Alix-Panabieres C., Pantel K. Detection and characterization of disseminating cancer cells in patients with solid epithelial malignancies // J.Haematopoiesis Immunology, 2012. V.10, p.79–93.
12. Bednarz-Knoll N., Alix-Panabieres C., Pantel K. Clinical relevance and biology of circulating tumor cells // J. Breast Cancer Res., 2011, v.13, p.228–238.
13. Hofman V., Ilie M., Bonnetaud C. Et al. Cytopathologic detection of circulating tumor cells using the isolation by size of epithelial tumor cell method: promises and pitfalls. // Am. J. Clin. Pathol., 2011, No.135, p.146-156.
14. Hou JM, Krebs M.G., Lancashire L., Sloane R. et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. // J. of Clinical Oncology, 2012, v.30, p.525–532.
15. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. // J. Curr. Opin. Cell Biol. 2003, v.15, p.740-746.
16. Wittekind C, Neid M. Cancer invasion and metastasis. // J. Oncology, 2005, No.69, p.14-16.
17. Tol J., Koopman M., Miller M.C., et al. Circulating tumour cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. // Ann Oncol., 2009, v.21, p.1006–1012.
18. Gupta P., Mani S., Yang J. et al. The evolving portrait of cancer metastasis. // Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol, 2005, No.70, p.291-297.
19. Klein C. Parallel progression of primary tumours and metastases. // J. Nat.Rev.Cancer, 2009, v.9, p.302-312.
20. Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread. // Proceedings of the Fifth National Cancer Conference, Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965, p. 105-122.
21. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. // Cancer, 1977, v.40, p.574–587.
22. Rhim A., Mirek E., Aiello N. et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. // J.Cell, 2012, v.148, p.349-361.
23. Yingying J., Zhipeng H., Shanshan Z. Et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in tumor microenvironment. // J. Cell & Bioscience, 2011, v.1, 29p.
24. Ouyang G., Wang Z., Fang X. et al. Molecular signaling of the epithelial to mesenchymal transition in generating and maintaining cancer stem cells. // J.Cell Mol. Life Sci., 2010, v.67, p.2605-2618.
25. Chua H., Bhat-Nakshatri P., Clare S. Et al. NF-kappaB represses E-cadherin expression and enhances epithelial to mesenchymal transition of mammary epithelial cells: potential involvement of ZEB-1 and ZEB-2. // J. Oncogene 2007, v.26, p.711-724
26. Miyazono K. Transforming growth factor-beta signaling in epithelial-mesenchymal transition and progression of cancer. // J. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci., 2009, v.85, p.314-323.
27. Thiery J., Acloque H., Huang R., Nieto M. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. // J. Cell, 2009, v.139, p.871-890.
28. Кудряшов А.Г., Василенко И.В., Малашкевич А.С. Морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в карциномах почки и их связь с клиническим течением опухоли // Украинський Ж. Хірургії, 2011, № 6, с.147-154.
29. Bednarz-Knoll N., Alix-Panabieres C., Pantel K. Plasticity of disseminating cancer cells in patients with epithelial malignancies. // J. Cancer Metastasis Rev., 2012, N.3–4, p.673–687.
30. Scheel C., Weinberg R. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. // J. Semin Cancer Biol., 2012, v.22, p.396-403.
31. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака. // Ж. Биохимия, 2008, т. 73, с.605-618.
32. Christiansen J., Rajasekaran A. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. // J.Cancer Res., 2006, v.66, p.8319-8326.
33. Samatov T., Tonevitski A., Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. // J. Mol. Cancer, 2013, v.12, 107p.
34. Adams J. Roles of fascin in cell adhesion and motility. // J. Curr. Opin. Cell Biol., 2004, v.16, p.590–596.
35. Honn K., Tang D. Hemostasis and malignancy: an overview. // J. Cancer Metastasis Rev., 1992, v.11, p.223-226.
36. Mosesson M. Introduction: fibrinogen as a determinant of the metastatic potential of tumor cells. // J. Blood, 2000 v.96, 3301p.
37. Elshimali Y., Grody W. The clinical significance of circulating tumor cells in the peripheral blood. // J. Diagn. Mol. Pathol., 2006, v.15, p.187-194.
38. Berrada A., Vavasseur F., Le Pendu J. Et al. Correlation between cell surface oligosaccharides and tissue target-selective adhesion of two rat adenocarcinoma cell lines. // J. Invasion Metastasis, 1990, v.10, p.352-371.
39. Gorges T., Tinhofer I., Drosch M. Et al. Circulating tumour cells escape from EpCAM-based detection due to epithelial-to-mesenchymal transition. // J. BMC Cancer, 2012, v.12, 178p.
40. Nierodzik M., Klepfish A., Karpatkin S. Role of platelets,

- thrombin, integrin Iib-IIIa, fibronectin and von Willebrand factor on tumor adhesion in vitro and metastasis in vivo.// *J. Thromb Haemost.*, 1995, v.74, p.282-290.
41. Shenoy A., Lu J. Cancer cells remodel themselves and vasculature to overcome the endothelial barrier.// *Cancer Lett.*, 2014, v.14, p.630-632
  42. Cohen S., Punt C., Iannotti N. et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer.// *J. Clin. Oncol.*, 2008, v.26, p.113-118.
  43. Radinsky R. Molecular mechanisms for organ-specific colon carcinoma metastasis.// *Eur. J. Cancer*, 1995, v.31, p.1091-1095.
  44. Minn A., Gupta G., Siegel P. et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung.// *J. Nature*, 2005, v.436, p.518-524.
  45. Minn A., Kang Y., Serganova I. Et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors.// *J. Clin. Invest.*, 2005, v.115, p.44-55.
  46. Norton L., Massague J. Is cancer a disease of self-seeding?// *J. Nat. Med.*, 2006, v.12, p.875-878
  47. Kim M. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells.// *J. Cell*, 2009, v.139, p.1315-1326
  48. Adams J. Roles of fascin in cell adhesion and motility.// *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2004, v.16, p.590-596.
  49. Arihiro K., Oda H., Kaneko M. Et al. Cytokines facilitate chemotactic motility of breast carcinoma cells.// *Breast Cancer*, 2000, v.7, p.221-230.
  50. Le Rhun E., Tu Q., De Carvalho Bittencourt M. Et al. Detection and quantification of CSF malignant cells by the CellSearch™ technology in patients with melanoma leptomeningeal metastasis.// *J. Med. Oncol.*, 2013, v.30, 538p.
  51. Ignatiadis M., Xenidis N., Perraki M. Et al. Different prognostic value of cytokeratin-19 Mrna p ositive circulating tumor cells according to estrogen receptor and HER2 status in early-stage breast cancer // *J. of clinical oncology: official J. of the American Society of Clinical Oncology*, 2007,v.25, p. 5194-5202.
  52. Xenidis N., Ignatiadis M., Apostolaki S. Et al. Cytokeratin-19 Mrna-p ositive circulating tumor cells after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer // *J. of clinical oncology: official J. of the American Society of Clinical Oncology*, 2009, v.27, p.2177-2184.
  53. Massimo Cristofanilli M., Thomas Budd G., Matthew J. Ellis et al. Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer.// *N. Engl. J. Med.*, 2004, v.351, p.781-791.
  54. Danila D., Heller G., Gignac G. Et al. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer.// *J. Clin. Cancer Res.*, 2007, v.13, p.7053-7058.
  55. Danila D., Anand A., Sung C. et al. TMPRSS2-ERG status in circulating tumor cells as a predictive biomarker of sensitivity in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate.// *J. Eur. Urol.*, 2011, v.60, p.897-904.
  56. Resel F., San J., Galante R. et al. Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer.// *J. Urology*, 2012, v.80, p.1328-1332.
  57. Amato R., Melnikova V., Zhang Y. Et al. Epithelial cell adhesion molecule-positive circulating tumor cells as predictive biomarker in patients with prostate cancer.// *J. Urology*, 2013, v.81, p.1303-1307.
  58. Cohen S., Punt C., Iannotti N. et al: Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer.// *J. Clin. Oncol.*, 2008, v.26, p.147-152.
  59. Katsuno H., Zacharakis E., Aziz O. et al. Does the presence of circulating tumor cells in the venous drainage of curative colorectal cancer resections determine prognosis? A meta-analysis.// *J. Ann. Surg. Oncol.*, 2008, v.15, p.3083-3091.
  60. Normanno N., Rossi A., Morabito A. et al., Prognostic value of circulating tumor cells' reduction in patients with extensive small-cell lung cancer.// *J. Lung Cancer*, 2014, v.85, 314-319.
  61. Krebs M., Sloane R., Priest L. et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer.// *J. Clin. Oncol.*, 2011, v.29, p.1556-1563.
  62. Fan S., Yang Z., Ho D. et al. Prediction of posthepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma by circulating cancer stem cells: a prospective study.// *J. Ann. Surg.*, 2011, v. 254, p.569-576.
  63. Khoja L., Lorigan P., Zhou C. Et al. Biomarker utility of circulating tumor cells in metastatic cutaneous melanoma.// *J. Invest. Dermatol.*, v.133, p. 1582-1590.

# ПРОТЕИНАЗИНА mTOR: РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА И РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

*Д.А. Алиев, Р.С. Зейналов, И.Н. Мусаев*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

## PROTEINKINASE mTOR: THE ROLE IN SUPPORTING OF CELLULAR HOMEOSTASIS AND IN TUMOR GROWTH

*J.Aliyev, R.Zeynalov, I.Musayev*

mTOR kinase first discovered as mammalian target of rapamycin, is conservative serine – treonine protein kinase, which integrates numerous extra- and intracellular signals, regulates cell growth protein synthesis and metabolism. Identification mTOR as integrated component of signal way PI3K/Akt, which deregulated in cancerogenesis and existing of connection between tumor suppressor p53 cascade and mTOR. These makes mTOR unique in neoplastic growth process. Different aspects of regulation mTOR kinase interconnection with main cell signal cascades and possibility using mTOR as a target in cancer treatment are showed in this review.

**Key words:** mTOR, rapamycin, cell signaling

Основные клеточные функции обеспечиваются сложной сетью биохимических сигнальных путей (клеточная сигнализация, англ. cell signaling), осуществляющих регуляцию клеточного метаболизма в ответ на воздействие внешних сигналов. Возможность клеток корректно отвечать на изменения окружающей их среды является основой развития, репарации тканей, иммунитета и системы поддержания гомеостаза в целом. Ошибки в системах обработки клеточной информации могут стать причиной рака, аутоиммунных заболеваний, диабета и многих других патологических процессов. Понимание механизмов передачи сигнала внутри клетки дает возможность разработать методы лечения многих заболеваний человека [1,2].

Превращение нормальной клетки в опухолевую сопровождается сменой путей передачи сигналов из внешней среды. Уникальным свойством опухолевых клеток является их способность к автономной пролиферации при слабой зависимости от поступления ростовых факторов, аминокислот и глюкозы [1,2]. Это приводит к тому, что клетка получает в организме селективные преимущества и, размножаясь бесконтрольно, убивает носителя опухоли. Открытие группы генов, которые получили название протоонкогенов, а также генов опухолевых супрессоров было важным моментом в понимании молекулярных основ онкогенеза [1,2]. Оказалось, что белковые продукты онкогенов и опухолевых супрессоров являются интегральными компонентами многочисленных сигнальных путей передачи сигналов от ростовых факторов, контролирующих пролиферацию нормальных клеток [1,2]. Превращение протоонкогенов в онкогены путем соответствующих мутаций приво-

дит, таким образом, к активации или инактивации разнообразных путей передачи сигналов, лежащих в основе автономной пролиферации клеток [3,4].

Развернувшиеся в последние десятилетия активные исследования механизма опухолевой трансформации привели к идентификации ряда сигнальных путей, ответственных за регуляцию пролиферации опухолевых клеток. Иницируемые ростовыми факторами, гормонами или цитокинами такие сигнальные пути, как правило, начинаются с тирозинкиназного каскада и заканчиваются активацией разных семейств транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов клеточного деления. Многие из таких сигнальных путей активированы в злокачественных опухолях, и подавление их активности является одной из актуальных задач современной таргетной терапии [5,6,7].

Практически все клетки многоклеточных организмов постоянно получают сигналы из внеклеточного пространства, передают их и формируют адекватный ответ. В основном, все клеточные процессы, такие как: дифференцировка, деление клеток, энергетический метаболизм, клеточная смерть, реализуемая, главным образом, через апоптоз, а также клеточная адгезия, миграция, поддержание клеточной архитектоники контролируются сложнейшей сетью сигналов. В основе передачи клеточных сигналов или сигнальной трансдукции лежит механизм, основанный на посттрансляционных модификациях белков, где ключевую роль играет реакция фосфорилирования [2,8].

Большинство рецепторов, воспринимающих сигналы из межклеточного пространства, являются тирозинкиназами [1,2]. Принятым обозна-



чением таких рецепторов является RTK (receptor tyrosinkinase). На сегодняшний день у человека идентифицировано 58 RTKs, которые подразделяются на 20 подсемейств [9]. Все рецепторы имеют сходную молекулярную архитектуру: внеклеточный лигандсвязывающий домен, одиночную трансмембранную спираль, цитоплазматический участок, который содержит тирозинкиназный домен и дополнительный С-терминальный участок и околосмембранный регуляторный участок. Воспринимая внеклеточный сигнал, рецепторы димеризуются, становятся активными протеинкиназами и фосфорилируют нижестоящие молекулы [1].

Действие нового класса противоопухолевых лекарственных средств, условно объединенных в группу так называемых таргетных препаратов (т.е. препаратов целевого действия), направлено на рецепторы клетки или лиганды к ним. Вне зависимости от того, на какую часть рецептора воздействуют препараты (антитела – на внеклеточный домен, малые молекулы – на рецепторные внутриклеточные киназы), рецептор является дистальной по отношению к геному и «узкой» частью сигнального пути. Сам по себе мембранный рецептор практически никогда не является непосредственным передатчиком пролиферативного или другого сигнала к геному клетки. После связывания с лигандом и возбуждения рецептора запускается каскад реакций, состоящий из последовательного переноса сигнала от одной внутриклеточной молекулы-передатчика к другой. И лишь молекулы, находящиеся в конце этого пути, непосредственно взаимодействуют с определенными генами, которые начинают синтезировать вещества, необходимые для ответа на поступивший от рецептора стимулирующий сигнал (пролиферация, инвазия, ангиогенез, адгезия и т.д.) [9].

В большинстве клеток существуют дублирующие сигнальные пути, которые могут быть активированы конституционально – постоянно (т.е. при блокаде одного из сигнальных путей второй уже «готов» взять на себя его функции) или индукционно, по принципу обратной связи (начинают работать через некоторое время после начала блокады основного пути). В связи с этим блокада мембранного рецептора может привести к противоопухолевому эффекту лишь при соблюдении как минимум двух условий: 1) при отсутствии альтернативных путей передачи сигнала, 2) при отсутствии независимо активированных внутриклеточных молекул-передатчиков, расположенных «ближе» к геному, чем рецептор-мишень терапевтического агента [1,2,10].

Несмотря на разную природу пролиферативных сигнальных путей, их объединяет общая особенность: необходимость быстрой подготовки к работе аппарата синтеза белка клетки и поддержание высокой скорости трансляции вновь синтезированной

ной мРНК. Для того чтобы такой механизм успешно функционировал в клетке, он должен реагировать на большинство пролиферативных импульсов и обеспечивать быструю активацию трансляции при стимуляции клеточного роста. Оказалось, что, несмотря на разнообразие митогенных сигнальных путей, в клетках существует единый универсальный механизм передачи пролиферативного сигнала на аппарат трансляции. Эту роль выполняет PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь, ответственный в опухолевых клетках за интеграцию пролиферативных стимулов и одновременную активацию трансляции [11,12,13].

В связи с этим в настоящее время поиск новых мишеней для направленной терапии во многом сосредоточен именно на внутриклеточных путях сигнальной трансдукции, в том числе центральных регуляторах передачи сигнала, «замыкающих» на себе несколько путей, важных для опухолевой прогрессии. В англоязычной литературе подобные молекулы получили образное название «master switch» – «универсальный выключатель». К таким центральным регуляторам сигнальной трансдукции относится сравнительно недавно открытый белковый комплекс mTOR.

Киназа mTOR и ее основные функции. Киназа TOR (target of rapamycin), открытая как мишень действия антибиотика рапамицина, — это консервативная серин-треониновая протеинкиназа, которая интегрирует многочисленные вне- и внутриклеточные сигналы, регулируя клеточный рост, синтез белка и метаболизм [14,15].

Несмотря на активное изучение mTOR в течение последних 10 лет, мы только начинаем понимать всю сложность сигнальных взаимодействий, которые она регулирует. Открытие белкового комплекса mTOR имеет фундаментальное значение для выяснения молекулярных механизмов канцерогенеза и терапии рака, так как киназа mTOR млекопитающих по сути является центральным регулятором («master switch») пролиферации за счет интеграции сигналов от ростовых факторов, питательных веществ и уровня энергии [14,15].

Интересна история открытия серин-треониновой киназы mTOR. В 1970 году научная экспедиция фармацевтической компании Wyeth-Ayerst Laboratories (Philadelphia, USA) выделила новый, ранее неизвестный антибиотик из бактерии *Streptomyces higroscopicus*, обитающей в почвах тихоокеанского острова Пасхи, который был назван рапамицин (Рапа Нуи – местное название острова Пасхи) [16].

Рапамицин привлек к себе внимание почти сразу же после его открытия. Первоначально это вещество планировалось использовать в качестве противогрибкового препарата. Однако идея была быстро

признана неудачной, поскольку рапамицин подавлял иммунитет и обладал выраженным антипролиферативным действием в культуре клеток [17].

В 90-х годах XX столетия было проведено большое количество клинических исследований, связанных с рапамицином. Это объяснялось, прежде всего, необходимостью разработки иммунодепрессанта, который позволил бы предотвратить отторжение чужеродных тканей после пересадки органов. Рапамицин, обладающий выраженными иммунодепрессивными свойствами, больше всего подходил на эту роль. Рапамицин и несколько синтезированных к тому времени его аналогов в 1997 году были одобрены FDA (Food and Drug Administration, USA) в качестве иммуносупрессивного препарата при трансплантации почки [18,19].

В 1991 году изучение механизма действия рапамицина привело к абсолютно неожиданным результатам. Были идентифицированы белки-мишени рапамицина у млекопитающих, за которыми так и утвердилось название «mammalian target of rapamycin» (mTOR) [20]. Оказалось, что рапамицин ингибирует mTOR [20]. Позднее было обнаружено, что рапамицин обладает противоопухолевыми свойствами и подавляет метастазирование [21]. В связи с этим было выдвинуто предположение о том, что применение рапамицина может быть успешным для терапии опухолей [22]. Однако согласно литературным данным, большинство опухолей слабо чувствительны к рапамицину [23].

mTOR (mammalian target of rapamycin - мишень для рапамицина у млекопитающих; FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1 (FRAP1)) - серин-треониновая протеинкиназа, регулирующая пролиферацию, рост, подвижность, выживание клеток, синтез белков и транскрипцию.

В настоящее время известно, что в опухолевых клетках активность mTOR повышена. Это вызывает переключение внутриклеточных сигнальных путей, связанных с работой этой киназы. mTOR вовлечена в контроль за процессами дифференцировки, старения, апоптоза и аутофагии [24]. Хотя функции mTOR еще недостаточно изучены, уже ясно, что mTOR является центральным компонентом сложной сигнальной сети, которая интегрирует различные сигнальные пути, в том числе пути инсулина, ростовых факторов и митогенов [25,26]. mTOR функционирует как сенсор уровня питательных веществ и энергии в клетке, а также окислительно-восстановительного статуса. Нарушение регуляции mTOR приводит к развитию различных заболеваний, в том числе и злокачественных опухолей.

Во многом благодаря исследованию биологических эффектов рапамицина были идентифицированы основные мишени и пути действия mTOR в клетках. Установлено, что mTOR является ключе-

вым сигнальным белком, контролирующим скорость трансляции белков. Стимулирующее влияние mTOR на трансляцию белков реализуется по двум основным путям. Первый путь реализуется через стимуляцию рибосомной S6-киназы (p70 ribosomal protein S6 kinase – S6K), ответственной за фосфорилирование и активацию рибосомных белков [27,28,29]. Второй - через инактивацию белка-супрессора трансляции 4E-BP1 (eIF-4E binding protein 1). Этот белок известен также как PHAS-I (Phosphorylated Heat and Acid-Stable protein regulated by Insulin) и является ингибитором фактора инициации eIF-4E (eukaryotic initiation factor-4E) [30,31].

В целом под контролем mTOR находится фосфорилирование основных факторов инициации трансляции, что ставит mTOR в ряд ключевых позитивных регуляторов синтеза белка в опухолевых клетках [32,33,34]. Следует подчеркнуть, что на mTOR замыкаются многие сигнальные пути опухолевой клетки, в первую очередь митогенные и антиапоптотические. Таким образом, в опухолевой клетке mTOR выполняет важнейшую функцию, обеспечивая необходимое повышение синтеза белка при получении клеткой митогенного или антиапоптотического сигнала.

mTOR состоит из 2549 аминокислот, его масса - 289 кДа. Все обнаруженные белки mTOR имеют схожее строение: все содержат С-терминальный участок, с высокой степенью гомологии к киназным доменам PI3K и PI4K (семейство ферментов фосфатидилинозитольных киназ) [33]. Благодаря этому свойству семейство данных киназ было названо PIKK. Только небольшой участок mTOR (аминокислоты 2025-2114) обеспечивает связывание с FKBP12-RAP (FKBP12-рапамицин), а мутация ключевого серинового остатка Ser2035, нарушает взаимодействие mTOR с указанным комплексом [32].

Рапамицин, проникая в клетки, ингибирует mTOR через связывание с внутриклеточным рецептором FKBP12 (FK506-binding protein 12). Комплекс FKBP12-рапамицин связывается с FKBP12-рапамицином связывающим доменом (FRB) mTOR, что приводит к подавлению его киназной активности [35,36]. Блокада mTOR приводит к подавлению пролиферативного сигнала и остановке клеточного цикла в фазе G1.

Согласно последним данным киназа mTOR млекопитающих функционирует в клетке как каталитическая субъединица в двух разных молекулярных комплексах: рапамицин-чувствительного mTORC1 и рапамицин-устойчивого mTORC2, контролирующих в клетке разные программы [8,37].

Первый комплекс киназы mTORC1 чувствителен к рапамицину и уже известен как основной регулятор синтеза белка и размера клетки [8,15]. В этом комплексе mTOR ассоциирована с высококонсерва-

тивным белком Raptor (regulatory associated protein of mTOR) и другими белками. Киназа Akt/PKB (серин/треониновая протеинкиназа, также известная как протеинкиназа B - является одним из главных регуляторов энергетического обмена, выживания и пролиферации клеток) стимулирует mTOR путем фосфорилирования димера, образованного продуктами опухоли-супрессорных генов туберозного склероза TSC1—TSC2, который в свою очередь негативно регулирует активность комплекса mTORC1 (TSC1 - периферийный мембранный белок известен как супрессор опухоли, образует комплекс с TSC2, регулирующий сигнализацию mTORC1) [38,39]. Это приводит к прямому фосфорилированию рибосомных киназ, ингибирующих факторы инициации и элонгации в результате чего стимулируется трансляция мРНК, пролиферация и клеточный рост опухоли [8,38,39].

В клетках млекопитающих киназа mTORC1 активируется инсулином, ростовыми факторами, сывороткой, фосфорной кислотой, аминокислотами (в основном лейцином) и оксидативным стрессом. mTORC1 ингибируется низким уровнем питательных веществ и ростовых факторов, кофеином, рапамицином и куркумином [40,41]. Наиболее изученными мишенями mTOR являются рибосомная S6-киназа (p70 ribosomal protein S6 kinase – S6K) и белок-супрессор трансляции 4E-BP1 (eIF-4E binding protein 1) [29,31].

Таким образом, mTORC1 регулирует рост клеток (набор ими массы), а также модулирует такие процессы как трансляция мРНК, биогенез рибосом, метаболизм питательных веществ, аутофагия. Кроме того, mTORC1 может функционировать как чувствительный элемент, определяющий уровень аминокислот в клетке многоклеточного организма. Функциональное состояние mTORC1 напрямую зависит от наличия и доступности питательных веществ [42].

mTORC2 регулирует другую, рапамицин-нечувствительную, ветвь mTOR-опосредованной сигнальной трансдукции и состоит из mTOR, рапамицин - нечувствительного белка Rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR), GβL (β-субъединица G-подобного белка) и белка, взаимодействующего со стресс-активируемой протеинкиназой 1 млекопитающих (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1 - mSIN1)). mTORC2 регулирует функционирование цитоскелета через активацию F-актиновых микрофиламентов, паксиллина и протеинкиназы C. mTORC2 фосфорилирует серин/треониновую протеинкиназу Akt/PKB по сериновому остатку. mTORC2 регулируется инсулином, ростовыми факторами, сывороткой и уровнем питательных веществ [43,44,45].

Выключение функции компонентов mTOR-каскада фосфорилирования продлевает жизнь мо-

дельным животным, что может быть связано с переключением программы развития и роста на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса. Однако, в случае мутации mTOR стресс-ответ запускается даже в отсутствие внешнего стресса (голода, перегрева и др.), что позволяет лучше справляться со спонтанным внутриклеточным стрессом (от свободных радикалов или поврежденной ДНК) и жить дольше [46].

Таким образом, деятельность mTOR сигнальной системы осуществляется в двух направлениях: 1) опосредованный mTORC1 биосинтез белков, зависящий от уровня питательных веществ в клетке и чувствительный к действию ингибитора рапамицина, 2) независимый от перечисленных выше факторов mTORC2 сигнальный путь, играющий ключевую роль в различных биологических процессах, включая клеточный метаболизм, пролиферацию, выживание клеток и организацию цитоскелета.

Взаимосвязь опухоль-супрессорного пути p53 и mTOR-каскада. Идентификация mTOR как интегрального компонента сигнального пути P13K/Akt, который дерегулирован в ходе канцерогенеза, а также существование перекреста между тумор-супрессорным p53-каскадом и mTOR говорят о ее уникальной роли в процессе неопластического роста.

Фактор транскрипции p53 является продуктом одноименного гена – онкосупрессора TP53, который экспрессируется во всех клетках организма. Белок p53 играет важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и стабилизации генома. Зачастую его называют «стражем генома». Мутации гена TP53 (с утратой его функции) обнаружены в 50% всех злокачественных опухолей человека.

Наиболее очевидным следствием влияния p53 на клеточный метаболизм является ингибирование гликолиза. Соответственно, утрата функций p53 ведет к усилению гликолиза. p53 усиливает также тканевое дыхание посредством транскрипционной активации гена, который кодирует белок, необходимый для сборки митохондриального дыхательного комплекса IV (цитохром C оксидазы), и путем сохранения массы митохондрий и числа копий митохондриальной ДНК [47]. И наоборот, утрата функций p53 неизбежно ведет к угнетению тканевого дыхания.

Активация p53 ассоциируется со стимуляцией внутриклеточных катаболических процессов, включая аутофагию. С другой стороны, накопление мутантного p53 в цитозоле опухолевых клеток может ингибировать процесс аутофагии ( аутофагия - клеточный механизм утилизации избыточных или поврежденных белков, белковых комплексов и клеточных органелл, осуществляемый лизосомами той же клетки. Такая утилизация выполняет несколько важных функций, в том числе — получение питательных веществ при голодании, поддержку клеточного

гомеостаза и клеточного иммунитета, осуществление апоптоза и т.п.) [48]. Индукция аутофагии также служит неотъемлемой частью опухоли-супрессорного действия p53 [49]. Таким образом, активация p53 негативно регулирует IGF-1/mTOR-зависимый клеточный рост и клеточную пролиферацию, но при этом позитивно регулирует апоптоз и аутофагию [50].

Опухолевый супрессор p53, контролируя процессы апоптотической гибели и предотвращая размножение генетически дефектных клеток, выступает как хранитель геномной стабильности, однако в определенных случаях может запускать программу старения. Это происходит в том случае, когда блок клеточного цикла не отменяется, клетка не делится, активность mTOR остается высокой и начинается гипертрофический рост клеток, который является одним из маркеров клеточного старения [51].

Значимость гена mTOR в развитии онкологических заболеваний стала очевидной после открытия его взаимосвязи с работой опухолевого супрессора p53 [49]. Известно, что после генотоксического стресса p53 активируется и индуцирует альтернативные события в клетке — блок клеточного цикла (check point control) для эффективной репарации повреждений, апоптоз, если повреждения носят множественный характер, или клеточное старение. Активация p53 приводит к ингибированию mTOR через те же сигнальные пути, которые работают в случае нехватки энергии: происходят активация киназы AMP (adenosine monophosphate, аденозинмонофосфат, АМФ - нуклеотид, состоящий из аденина, рибозы и одного остатка фосфорной кислоты, в результате фосфорилирования образует АДФ и затем АТФ, что сопровождается накоплением энергии) и последующая активация комплекса TSC1—TSC2 (негативные регуляторы mTORC1) [52].

Баланс между ответом клетки на стресс и ее ростом и делением модулируется некоторыми регуляторными петлями обратной связи между фактором транскрипции p53 и Akt/mTOR-каскадом. В случае генотоксических стрессов активация p53, являющегося транскрипционным фактором, приводит к транскрипции четырех генов, которые контролируют активность каскада mTORC1. К их числу относятся гены, которые контролируют работу разветвленного mTOR-каскада через разные пути. При этом создается такая сеть сигнальных путей, которая позволяет клетке преодолеть стресс или нарушение геномной стабильности за счет блока клеточного цикла, выключения синтеза белка и повышения антиапоптотической активности [53].

Активация p53 в ответ на стресс через увеличение синтеза ряда белков ингибирует mTORC1 [54]. И наоборот, ингибирование mTORC1 способствует активации p53. В тех же случаях, когда p53 му-

тирован и не способен снять действие позитивных регуляторов, киназа mTORC1 может оставаться активированной, вызывая нарушение процессов, координирующих нормальный клеточный гомеостаз.

Если, в целом, p53 угнетает действие PI3K/Akt/mTOR сигнального каскада через транскрипционную активацию mTOR-супрессирующих белков, то в некоторых ситуациях mTOR-путь способен позитивно регулировать активность p53. Так, в мышинных эмбриональных фибробластах с «генетической утратой» TSC1 или TSC2 (негативные регуляторы mTORC1), отмечается постоянная активация mTORC1, что обуславливает накопление p53 и активацию апоптоза в ответ на стрессовые условия, такие как дефицит глюкозы или повреждение ДНК [55].

Таким образом, сложные взаимодействия между p53 и Akt/mTOR-каскадом направлены на торможение роста и деления клеток с целью предотвращения накопления «генетических ошибок» в ответ на метаболический стресс и позволяют восстановить клеточный гомеостаз после него [56].

**Пути регуляции mTOR в клетках.** После открытия и идентификации mTOR в клетках млекопитающих было установлено, что основным путем активации mTOR является PI3K/Akt-сигнальный каскад. PI3K/Akt-сигнальный каскад — один из основных внутриклеточных путей, интегрирующих митогенные и антиапоптотические стимулы [57].

Центральными компонентами внутриклеточного PI3K/Akt/mTOR сигнального пути, являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы Akt и mTOR. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм. Также у этого сигнального пути есть несколько тканеспецифичных функций, например, в работе сердца. Он был открыт более 20-ти лет назад, когда было показано усиление активности липидной киназы PI3K [58]. Позднее было показано усиление ее активности во многих раковых клетках. Из идентифицированных на сегодняшний день киназ выделяют 3 класса PI3K, различающихся по структуре и функциям. Из них чаще всего с возникновением рака ассоциирован класс IA PI3K. Известно 3 гена этого класса: PIK3R1, PIK3R2 и PIK3R3. Эти гены чаще всего активируются в опухолевых клетках человека за счет соматических мутаций [59].

Киназный каскад IA PI3K/mTOR активируется, главным образом, сигналами, идущими через рецепторы тирозинкиназ. Активация PI3K может происходить разными путями, преимущественно через взаимодействие с рецепторами ростовых факторов (EGF, IGF), G-белками, нерепепторными тирозинкиназами (src) и др. Обнаруженная у PI3K двойная фермента-

тивная активность (липид- и протеинкиназная), как и способность PI3K активировать ряд сигнальных белков, определяет принципиальное значение PI3K в регуляции таких функций клетки, как рост и выживаемость, старение, опухолевая трансформация [59].

В настоящее время фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase) рассматривается как один из важнейших регуляторных белков, находящихся на пересечении разных сигнальных путей и контролирующих ключевые функции клетки.

Фосфатидилинозитол-3-киназа представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной субъединицы с мол. массой 85 кДа (p85) и каталитической субъединицы 110 кДа (p110) [57]. Предполагается, что благодаря способности регуляторной p85-субъединицы взаимодействовать как с рецепторными тирозинкиназами, так и с каталитической p110-субъединицей происходит транспортировка последней к клеточной мембране, где и инициируется образование комплекса фермента с фосфолипидным субстратом.

Каталитическая p110-субъединица PI3K гомологична протеинкиназам и обладает одновременно серин-треониновой протеинкиназной и фосфоинозитидкиназной активностью. Фосфорилирование фосфатидилинозитола и фосфоинозитидов происходит в D3-положении инозитольного кольца и приводит к образованию биологически активных моно-, ди- и трифосфатов [57].

Одним из основных эффекторов PI3K является протеинкиназа B (PKB, другое название – Akt, или PKB/Akt), активация которой инициируется образованием комплекса между липидными продуктами PI3K и Akt [60]. Дальнейшая передача сигнала от активированной Akt на mTOR происходит несколькими путями. Один путь активации mTOR заключается в Akt-зависимом фосфорилировании и ингибировании опухолевого супрессора TSC2 (tuberous sclerosis complex 2). TSC2 образует комплекс с TSC1 и находящейся в неактивном состоянии ГТФазой Rheb. Фосфорилирование Akt белка TSC2 в составе TSC1/2-комплекса ведет к ингибированию ГТФ-аза-активирующей функции этого белка, что обуславливает активацию ГТФ-связывающего белка Rheb (Ras homologue enriched in brain) [44,61]. Белок Rheb – является специфическим стимулятором mTOR и ключевым элементом активации mTOR [44,61].

Другой путь Akt-зависимой активации mTOR состоит в фосфорилировании PRAS40 (proline-rich Akt substrate 40 кДа) белка-ингибитора mTOR, образующего с последним комплекс [62]. Akt-зависимое фосфорилирование PRAS40 приводит к ослаблению его ингибирующего действия и активации mTOR. Описаны и Akt-независимые пути активации mTOR, в том числе через MAP-киназный каскад, через фос-

фолипазу D и фосфатидную кислоту [63].

Относительно недавно было продемонстрировано существование негативной обратной связи между mTOR и Akt. Как уже отмечалось, mTOR в составе комплекса mTORC1 (с белком Raptor) вызывает активацию S6K. В свою очередь S6K фосфорилирует и вызывает деградацию IRS1 (insulin receptor substrate 1), одного из основных активаторов PI3K и Akt, приводя тем самым к снижению активности последней. Таким образом, избирательное повышение активности mTOR1 может быть сопряжено с подавлением Akt и, соответственно, с усилением апоптоза клеток, в первую очередь в клетках с исходно низкой активностью Akt [64,65]. В то же время mTOR в комплексе с белком Rictor (рапамицин-независимый комплекс mTORC2) приобретает свойства фосфоинозитидзависимой киназы (PDK2) и фосфорилирует Akt по сериновым остаткам, приводя к ее активации [37]. Скорее всего, столь сложная система обратных связей между mTOR и Akt, во-первых, препятствует гиперактивации Akt при хронической стимуляции PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути и, во-вторых, позволяет опухолевой клетке сохранить высокий уровень Akt в условиях стресса, в том числе при воздействии аналогов рапамицина.

Параллельно в клетках функционируют пути негативной регуляции mTOR, направленные на уменьшение активности mTOR-сигнального пути и, соответственно, снижение внутриклеточного синтеза белка в условиях энергетического дефицита. Установлено, что ограничение поступления в клетки питательных соединений, в том числе аминокислотное голодание, приводит к снижению внутриклеточной концентрации АТФ, накоплению АМР и активации АМР-зависимой протеинкиназы (AMP activated protein kinase – AMPK). AMPK стимулирует TSC2, приводя к снижению активности mTOR [66,67,68].

Аналогичный эффект вызывает гипоксия, однако при гипоксии подавление mTOR развивается независимо от AMPK. В этом случае накопление в клетках индуцированного гипоксией фактора HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) приводит к активации TSC2 и подавлению mTORC1 [69].

Антагонист PI3K, опухолевый супрессор PTEN (phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10), являясь фосфатазой липидов, приводит к дефосфорилированию фосфоинозитидов и предотвращает тем самым активацию Akt [70,71].

**Заключение.** Несмотря на разнообразие пролиферативных стимулов, в опухолевых клетках существует универсальный механизм интеграции пролиферативного и трансляционного сигналов. Эту роль выполняет PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь, обеспечивающий в клетках быструю подготовку аппарата синтеза белка в ответ на пролиферативный стимул и поддержание высокой скорости трансляции

вновь синтезированной мРНК. Активация PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути отмечается во многих злокачественных новообразованиях. Такие опухоли характеризуются агрессивным ростом, устойчивостью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Все это определяет пристальное внимание исследователей к изучению ингибиторов mTOR и возможности их использования в клинической практике.

История изучения mTOR далеко не завершена. Сегодня можно говорить о том, что mTOR играет одну из ключевых ролей в канцерогенезе. Кроме того, уже существуют неопровержимые доказательства ведущей роли mTOR в регуляции старения, аутофагии, синтеза белков и многих других клеточных программ. Очевидно, что в настоящее время необходимо продолжать исследования для выявления молекулярных связей mTOR с внутриклеточными процессами. Эти исследования позволят установить, когда и как использовать коррекцию mTOR-каскада в терапевтических целях для лечения различных болезней, в первую очередь для лечения рака.

**Ключевые слова:** mTOR, рапамицин, клеточная сигнализация

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. // *Ж. Биохимия*, 2000, т. 65, с. 5-33.
2. Weinberg R. The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes. // *J. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1995, v.758, p.331—338.
3. Zhao L., Vogt P. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. // *J. Oncogene*, 2008, v.27, p.5486—5496.
4. Shaw R., Cantley L. Ras, PI(3)K and mTOR signaling controls tumour cell growth. // *J. Nature*, 2006, v.441, p.424—430.
5. Engelman J. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. // *J. Nat. Rev. Cancer*, 2009, v.9, p.550—562.
6. Wan X., Helman L. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: implications for human cancer. In: *Oncogene proteins: structure, functions and analyses.* / New York: Nova Sci. Publ., 2008I, p.87—115.
7. Yuan T., Cantley L. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. // *J. Oncogene*, 2008, v.27, p.5497—5510.
8. Sarbassov D., Ali S., Sabatini D. Growing roles for the mTOR pathway. // *J. Curr. Opin. Cell Biol.*, 2005, v.17, p.596—603.
9. Lemmon M., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. // *J. Cell*, 2010, v.141, p.1117—1134.
10. Engelman J., Luo J., Cantley L. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. // *J. Nat. Rev. Genet.*, 2006, v.7, 606—619.
11. Katso R., Okkenhaug K., Ahmadi K. et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. // *J. Annu. Rev. Cell Develop. Biol.*, 2001, v.17, p. 615—675.
12. Vivanco I., Sawyers C.. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. // *J. Nat. Rev. Cancer.*, 2002, v.2, p.489— 501.
13. Cantley L. The phosphoinositide 3-kinase pathway. // *J. Science*, 2002, v.296, p.1655—1657.
14. Guertin D., Sabatini D. Defining the role of mTOR in cancer. // *J. Cancer Cell*, 2007, v.12, p. 9—22.
15. Foster K.,ingar D. Mammalian target of rapamycin (mTOR) conducting the cellular signaling symphony. // *J. Biol. Chem.*, 2010, v.285, p.14071—14077.
16. Vezina C., Kudelski A., Sehgal S. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. // *J. Antibiot.*, 1975, v.28, p.721—726.
17. Martel R., Klicius J., Galet S. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1977, v.55, p.48—51.
18. Bierer B., Jin Y., Fruman D. et al. FK 506 and rapamycin: molecular probes of T-lymphocyte activation. // *J. Transplant Proc.*, 1991, v.6, p.2850—2855.
19. Sehgal S. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. // *J. Transplant Proc.*, 2003, v.35, 7S—14S.
20. Heitman J., Movva N., Hall M. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. // *Science*, 1991, v.253, p. 905—909.
21. Guba M., von Breitenbuch P., Steinbauer M. et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. // *J. Nat. Med.*, 2002, v.8, p.128—135.
22. Graff J., Konicek B., Vincent T. et al. Therapeutic suppression of translation initiation factor eIF-4E expression reduced tumor growth without toxicity. // *J. Clin. Invest.*, 2007, v.117, p.2638—2648.
23. Huang S., Houghton P. Mechanisms of resistance to rapamycins. // *J. Drug Resist. Updat.*, 2001, v.4, p.378—391.
24. Guertin D., Sabatini D. Defining the role of mTOR in cancer. // *J. Cancer Cell*, 2007, v.12, p.9—22.
25. Floyd S., Favre C., Lasorsa F. et al. The insulin-like growth factor-I-mTOR signaling pathway induces the mitochondrial pyrimidine nucleotide carrier to promote cell growth. // *J. Mol. Biol. Cell.*, 2007, v.18, p.3545—3555.
26. Hsu P., Kang S., Rameseder J. et al. The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. // *J. Science*, 2011, v.332, p.1317—1322.
27. Jastrzebski K., Hannan K., Tchoubrieva E. et al. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function. // *J. Growth Factors*, 2007, v.25, p.209—226.
28. Selman C., Tullet J., Wieser D. et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. // *J. Science*, 2009, v.326, p.140—144.
29. Julien L., Carriere A., Moreau J., Roux P. mTORC1-activated S6KI phosphorylates rictor on threonine 1135 and regulates mTORC2 signaling. // *Mol. Cell. Biol.*, 2010, v.30, p.908—921.
30. Defatta R., De Benedetti A. Translational upregulation of yes accompanies eIF4E-mediated oncogenic transformation. // *Int. J. Oncol.*, 2003, v.23, p.1709—1713.
31. Zang Y., Zheng S. mTOR-independent 4E-BP1 phosphorylation is associated with cancer resistance to mTOR kinase inhibitors. // *J. Cell Cycle*. 2012, v.11, p.594—603.
32. Jiang B., Liu L. Role of mTOR in anticancer drug resistance: perspectives for improved drug treatment. // *J. Drug Resist.*, 2008, v.11, p.63—76.
33. Proud C. Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. // *J. Biochem*, 2007, v.403, p.217—234.
34. Jastrzebski K., Hannan K., Tchoubrieva E. et al. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function. // *J. Growth Factors*, 2007, v.25, p.209—226.

35. Demidenko Z., Zubova S., Bukreeva E. et al. Rapamycin decelerates cellular senescence. // *J. Cell Cycle*, 2009, v.8, p.1888—1895.
36. Sarbassov D., Ali S., Sengupta S. et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. // *J. Mol. Cell.*, 2006, v.22, p.159—168.
37. Sarbassov D., Ali S., Kim D. et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. // *J. Curr. Biol.*, 2004, v.14, p.1296—1302.
38. Huang J., Manning B. The TSC1—TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. // *Biochem. J.* 2008, v.412, p.179—190.
39. Huang J., Manning B. A complex interplay between Akt, TSC2 and two mTOR complexes. // *J. Biochem. Soc. Transactions.*, 2009, v.37, p.217—222.
40. Harrington L., Findlay G., Gray A. et al. The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins. // *J. Cell Biol.*, 2004, v.166, p.213—223.
41. Carracedo A., Ma L., Teruya-Feldstein J. et al. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. // *J. Clin. Invest.*, 2008, v.118, p.3065—3074.
42. Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade — unifying system for energy control. // *J. Trends Biochem. Sci.* 2004, v.29, p.18—24.
43. Martin J., Masri J., Bernath A. et al. Hsp70 associates with Rictor and is required for mTORC2 formation and activity. // *J. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, v.372, p.578—583.
44. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. // *J. Nat. Cell Biol.*, 2002, v. 4, p.648—657.
45. Jacinto E., Loewith R., Schmidt A. et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. // *J. Nature Cell Biol.*, 2004, v.6, p.1122—1128.
46. Zeng L., Xu L., Gutmann D., Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. // *J. Ann Neurol.*, 2008, v.63, p.444—453.
47. Schieke S., Phillips D., McCoy J. et al. The mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway regulates mitochondrial oxygen consumption and oxidative capacity. // *J. Biol. Chem.*, 2006, v.281, p.27 643— 27 652.
48. Narita M., Young A., Narita M. Autophagy facilitates oncogen-induced senescence. // *J. Autophagy.*, 2009, v.7, p. 1046—1047.
49. Feng Z., Zhang H., Levine A., Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. // *J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2005, v.102, p.8204—8209.
50. Levine A., Feng Z., Mak T. et al. Coordination and communication between the p53 and IGF-1-AKT-TOR signal transduction pathways. // *J. Genes Develop.*, 2006, v.20, p.267—275.
51. Skeen J., Bhaskar P., Chen C. et al. Akt deficiency impairs normal cell proliferation and suppresses oncogenesis in a p53-independent and mTORC1-dependent manner. // *J. Cancer Cell.*, 2006, v.10, p.269—280.
52. Kimura N., Tokunaga C., Dalal S. et al. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. // *J. Genes Cells*, 2003, v.8, p.65—79.
53. Guertin D., Stevens D., Thoreen C. et al. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC-alpha, but not S6K1. // *J. Develop. Cell.*, 2006, v.11, p.859—871.
54. Govindarajan B., Mizesko M., Miller M. et al. Tuberous sclerosis-associated neoplasms express activated p42/44 mitogen-activated protein (MAP) kinase, and inhibition of MAP kinase signaling results in decreased in vivo tumor growth. // *J. Clin. Cancer Res.*, 2003, v.9, p.3469—3475.
55. Manning B. Balancing Akt with S6K: implications for both metabolic diseases and tumorigenesis. // *J. Cell Biol.*, 2004, v.167, p.399—403.
56. Harrington L., Findlay G., Lamb R. Restraining PI3K: mTOR signalling goes back to the membrane. // *J. Trends Biochem Sci.*, 2005, v.30, p.35—42.
57. Cantley L. The phosphoinositide 3-kinase pathway. // *J. Science*, 2002, v.296, p.1655—1657.
58. Engelman J., Luo J., Cantley L. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. // *J. Nat. Rev. Genet.*, 2006, v.7, p.606—619.
59. Zhao L., Vogt P. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. // *J. Oncogene*, 2008, v.27, p.5486—5496.
60. Franke T., Kaplan D., Cantley L., Toker A. Direct regulation of the Akt proto-oncogene product by phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate. // *J. Science*, 1997, v.275, p.665—668.
61. Manning B., Tee A., Logsdon M. et al. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. // *J. Mol. Cell*, 2002, v.10, p.151—162.
62. Kovacina K., Park G., Bae S. et al. Identification of a proline-rich Akt substrate as a 14-3-3 binding partner. // *J. Biol. Chem.*, 2003, v.278, p.10189—10194.
63. Govindarajan B., Mizesko M., Miller M. et al. Tuberous sclerosis-associated neoplasms express activated p42/44 mitogen-activated protein (MAP) kinase, and inhibition of MAP kinase signaling results in decreased in vivo tumor growth. // *J. Clin. Cancer Res.*, 2003, v.9, p.3469—75.
64. Holzenberger M., Dupont J., Ducos B. et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. // *J. Nature*, 2003, v.421, p.182—187.
65. Shah O., Wang Z., Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. // *J. Curr. Biol.*, 2004, v.14, p.1650—1656.
66. Inoki K., Zhu T., Guan K. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. // *J. Cell*, 2003, v.115, p.577—90.
67. Kimura N., Tokunaga C., Dalal S. et al. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. // *J. Genes Cells*, 2003, v.8, p.65—79.
68. Inoki K., Ouyang H., Zhu T et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. // *J. Cell*, 2006, v.126, p.955—968.
69. Li W., Petrimpol M., Molle K., Hall M. et al. Hypoxia-induced endothelial proliferation requires both mTORC1 and mTORC2. // *J. Circ. Res.*, 2007, v.100, p.79—87.
70. Blanco-Aparicio C., Renner O., Leal J., Carnero A. PTEN, more than the AKT pathway. // *J. Carcinogenesis*, 2007, v.28, p.1379—1386.
71. Chalhoub N., Baker S. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. // *J. Annu. Rev. Pathol.*, 2009, v.4, p.127—150.

# QALXANABƏNZƏR VƏZİNİN PAPİLYAR KARSİNOMALARI ZAMANI BİRİNCİLİ VƏ RESİDİVLİ XƏSTƏLƏRDƏ DIAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏ TAKTİKASININ SEÇİLMƏSİ

Ə.C.Əliyev, İ.C.Əliyeva, A.M.Əliyeva  
Milli Onkologiya Mərkəzi,  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT SELECTION FOR PATIENT WITH PRIMARY AND RECURRENT PAPILLARY THYROID CANCER

A.Aliyev, İ.Aliyeva, A.Aliyeva

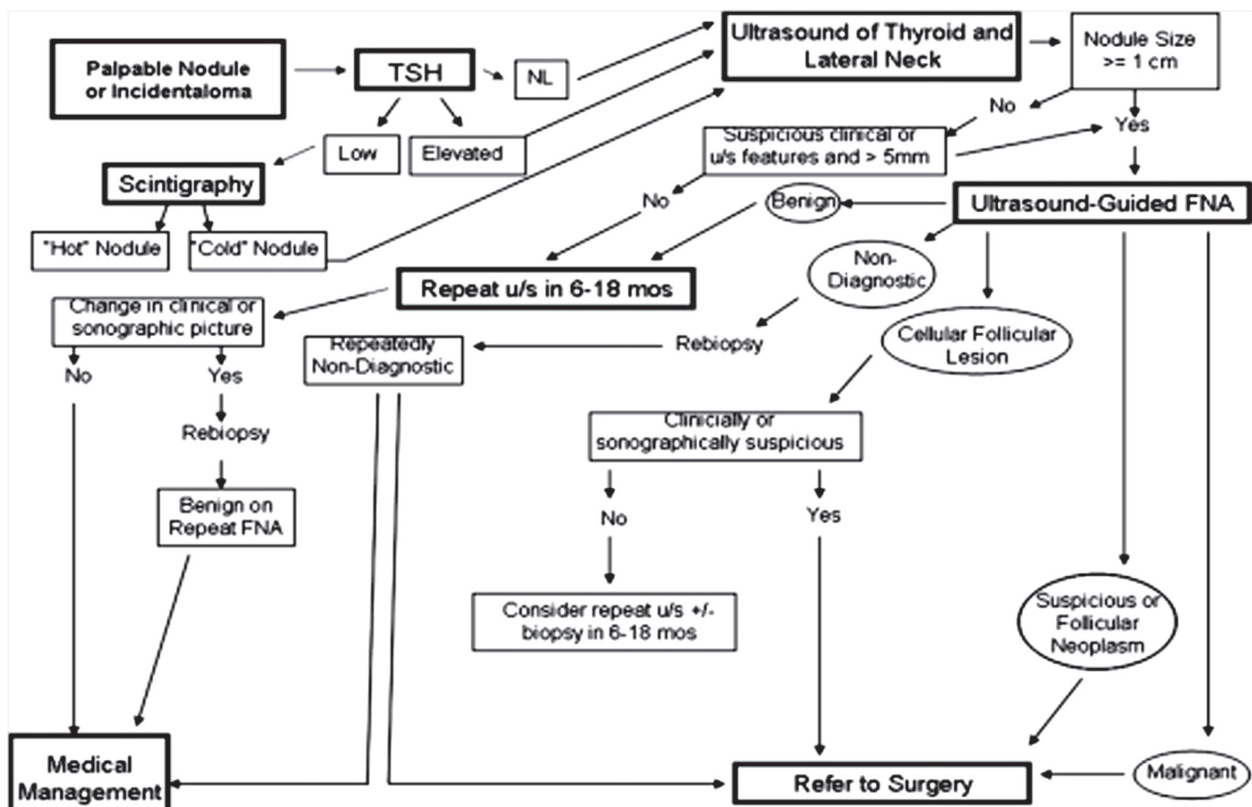
Physical examination, ultrasonography, contrast-enhanced computed tomography and in preoperative detection of macroscopic nodal metastasis in primary/recurrent papillary thyroid carcinoma patients to determine if the routine addition of CT would be beneficial in accurate preoperative lymph node surgery planning.

**Key words:** papillary thyroid carcinoma, macroscopic nodal metastasis, central and lateral neck dissection, ultrasonography, CT.

Epidemioloji tədqiqatlar göstərir ki, dünya əhalisində qadınlar arasında 5 %, kişilər arasında 1% hallarda qalxanabənzər vəzidə düyün palpasiya olunur. Yaşlı qadınlar arasında isə USM olaraq qalxanabənzər vəzi də düyün olma ehtimalı 19-67%-dir. Autopsiyada 50% hallarda qalxanabənzər vəzidə düyün aşkar olunur. Kliniki düyünlü ur diaqnozunda yaş, cins, radiasiya anamnezi, ailə tarixi və s. digər amillərdən asılı olaraq 5-15% xərçəng riski var[1, 30, 69].

Azərbaycan Respublikası yod çatmamazlığı üzrə endemik zona sayıldığı üçün qalxanabənzər vəzin xəstəliklərinə daha tez-tez rast gəlinir. Qalxanabənzər vəzin papilyar karsinoması daha çox rast gəlinən və yaxşı proqnoza malik olmasına baxmayaraq, bəzən aqressiv (residiv, regional və uzaq metastazlar) şəkildə də özünü büruzə verir. Əksər hallarda uzunmüddətli gedişə malik olsalar da, bəzən limfa düyünlərinə metastaz, qayıdan sinirə və qida borusuna invaziya kimi aqressiv hallar

Cədvəl 1. Qalxanabənzər vəzi üzrə müayinə və müalicə taktikasının seçilməsi.





da qeyd olunur. Ona görə də bu şişlərin vaxtında aşkar olunması böyük əhəmiyyət kəsb edir.

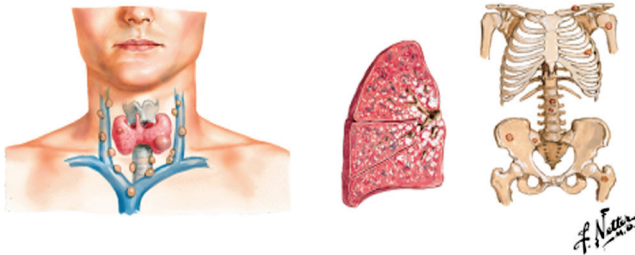
Xəstələrin düzgün müayinə planının tətbiq olunması, qanda tireoglobulin, kalsitoninin yoxlanılması, molekulyar testlərin aparılması, USM (ultrasəs müayinəsi), KT(komyuter tomoqrafiya), USM altında İİAB(incə iynə aspirasion biopsiyası) tətbiqi, ehtiyac olarsa PET-KT(pozitron emission tomoqrafiya) müayinəsi, cərrahi əməliyyatlara müasir yanaşma taktikasının seçimi (tireoidektomiya, sentral və lateral boyun limfodisseksiyaları), əməliyyatdan sonra radioaktiv yod müalicəsinin tətbiqi qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalarının erkən aşkar olunmasına, vaxtında müalicəsinin aparılmasına və xəstələrin ümumi yaşama göstəricilərinin yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur.

Tədqiqatlar göstərir ki, qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalarında zədələnmiş limfa düyününün aşkar olunma üsullarından və düyünün pozitiv olmasının təyini üsullarından asılı olaraq boyun limfa düyünlərində metastaz 20-80% hallarda rast gəlinir [2-12, 67].

Şiş qayıdan qırtlaq sinirinə, qida borusuna sirayət olunan xəstələrdə digər xəstələrə nisbətən residiv daha aqressiv şəkildə qeyd olunur. Birincili şişlərdə ekstrakapsulyar invaziya qeyd olunduqda, şiş qayıdan qırtlaq sinirinə və qida borusuna sirayət etdikdə 60.5 % -dən çox residiv əmələgəlmə ehtimalı var[23, 68].

Multifokal şişlərdə şiş intratireoidal olaraq hemotoloji yayılır. Multifokallıq şişin təkrarlanmasına risk amilidir. Multifokallıq, ətraf toxumalara invaziya uzaq metastazlara gətirib çıxara bilər [9, 17, 68].

Uzaq metastazlar daha çox ağciyərdə, sümüklərdə və mediastinumda rast gəlinir.



**Şəkil 1.** Qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomasında regional və uzaq metastazlar (çox nadir hallarda sümüklərdə və beyində rast gəlinir).

Kliniki metastaz aşkarlanmış limfa düyünlərində 35% hallarda patohistoloji müayinədə metastaz aşkar olunur. Kliniki metastaz olan limfa düyünləri dedikdə, əməliyyatdan əvvəl fiziki müayinə zamanı (palpasiya və s.) və ya radioloji üsullarla (USM (ultrasəs müayinə) və KT (komyuter tomoqrafiya)) təyin olunmuş və yaxud əməliyyat zamanı aşkar olunmuş limfa düyünləri başa düşülür [13-15].

Daha çox mikroskopik metastazlar simptomuz limfa düyünlərində rast gəlinir.

Kiçik həcmdə mikroskopik pozitiv limfa düyünlərinin 80% hallarda papilyar karsinomalı xəstələrdə rast gəlinməsinə baxmayaraq, limfa dissek-

siya aparılmasından və ya radioaktiv yod müalicəsindən asılı olmayaraq 2-6% hallarda lokal residivlər əmələ gələ bilər [16-28].

Mikroskopik limfa düyünlərinə metastazın heç bir kliniki göstəriciləri olmadığı üçün, bəzi müəlliflər rutin olaraq profilaktik sentral boyun limfodisseksiyası icra edirlər [29, 30, 31].

Makroskopik limfa düyünlərinin zədələnməsi daha diqqət tələb etdiyi üçün, əsas diqqət bu düyünlərin əməliyyatdan əvvəl aşkar olunmasına yönəldilir. Mikroskopik metastazlardan fəqli olaraq makroskopik metastazların əlavə düyünləri zədələmə riskini nəzərə alaraq cərrahi əməliyyat göstəridir.

Cərrahi əməliyyatın radikalığı qalxanabənzər vəzin karsinomalarında proqnoza təsir edən ən mühüm amillərdən biridir. Bütün bunları nəzərə alaraq əməliyyatdan əvvəl əməliyyatın həcmi haqqında qərar vermək olduqca vacibdir [32, 67].

USM əməliyyatdan əvvəl Level VI nahiyəsində metastazları görmə həssaslığı 10.5-27% arasında dəyişir. Təcrübəli cərrahlar tərəfində əməliyyat zamanı limfa düyünlərində metastazlar 50% hallarda aşkar oluna bilər. Xəstələrin daha sonra təkrar cərrahi əməliyyata məruz qalmaması üçün əməliyyatdan əvvəl radioloji karta düzgün qiymətləndirilməlidir. Belə kartası olmayan xəstələrdə ən azından cərrahlara əməliyyat zamanı boynun palpasiyası məsləhət görülür [3, 5, 9, 41].

Standart əməliyyatın planını hazırlanmasında USM və KT birlikdə istifadə olunarsa, kliniki təyin olunmuş makroskopik metastazların təyin olunma səmərəliliyi artmış olur.

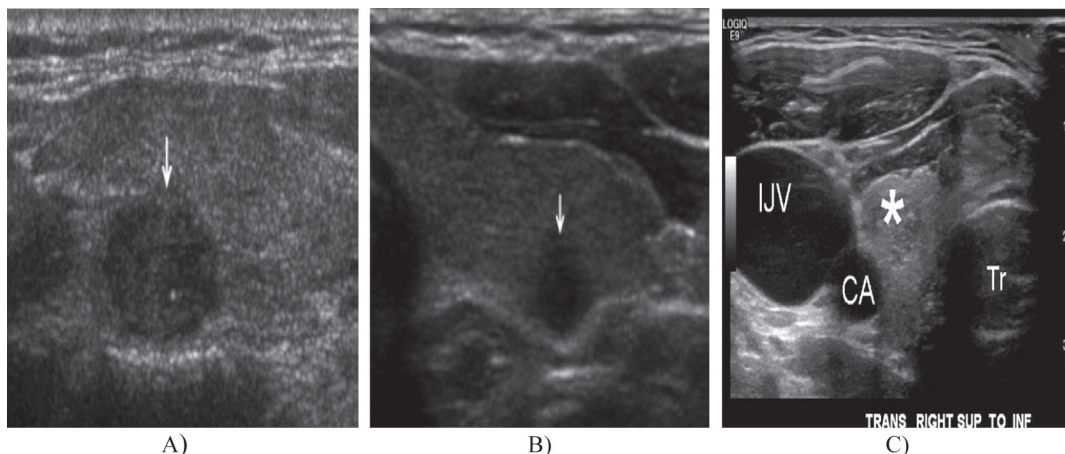
USM zamanı radioloq qalxanabənzər vəzisindən əlavə Level I-VI səviyələrinə və müayinə sahəsinə daxil olacaq səviyyədə Level VII baxmalıdır, bütün bunlara baxmayaraq USM zamanı şişin ətraf orqanlara, damar-sinir dəstəsinə münasibətini, yuxarı tənəffüs yollarının vəziyyətini dəqiq təyin etmək mümkün olmur.

USM zamanı limfa düyünlərinin böyüməsi, dairəvi forma olması, solid komponentin olması, kalsinatlar (mikro və makrokalsinatlar, yumurta şəkilli kalsinat), kistoz dəyişikliklər, yüksək exogenlik, hilusunun itməsi, anormal vaskulyarizasiya metastazdan şübhələnməyə əsas verir. Ölçü istisna olmaqla, yuxarıdakı göstəricilərdən birinə rast gəldikdə diqqətli olmaq lazımdır. Cavan xəstələrdə bəzən Level II nahiyədə böyümüş reaktiv limfa düyünlərinə rast gəlinir.

Qalxanabənzər vəzi karsinomalarında metastazlar yuxarı yugular zəncirə nisbətən aşağı yugular-digastric zəncirdə daha çox rast gəlinir. Buna görə də cavan xəstələrdə yuxarı yugular-digastric zəncirdə olan, uzunsov formalı, normal hilusa və vaskulyarizasiyaya malik limfa düyünləri reaktiv kimi qəbul olunur. Level II səviyyəsində limfa düyününün ölçüsü nəzərə alınmır. Bundan əlavə 5-8 mm kiçik ölçülü hilusu müəyyən olunmayan limfa düyünlərini şübhəli hesab etmək olar. Beləliklə, şübhəli limfa düyününün ölçüsü, əsas boyun-

dakı lokalizasiyasından asılı olaraq vacib göstəricilərdən biridir [42,43, 44, 45, 46, 67].

Yoxlama qrup xəstələrdə aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, fiziki müayinə sentral və lateral limfa



**Şəkil 2.** A) qalxanabənzər vəzidə yumurta formalı, hipoeoxogen, kalsinatlı düyün- papilyar karsinomanın USM şəkli. B) hipoeoxogen düyün-papilyar karsinomanın USM şəkli C) ümumi yuxarı arteriyasının (CA) və daxili vidəci vena yaxınlığında yerləşmiş lateral boyun limfa düyünündə olan papilyar karsinoma metastazının USM şəkli.

KT müayinəsində limfa düyününün asimmetrik olması, kalsinatın olması, kistoz dəyişikliklərin olmasına diqqət edilir.

düyünləri arasında həssaslıq faizi 9% ilə 24%, USM ilə KT həssaslığı lateral limfa düyünlərində 72% ilə 76%, sentral limfa düyünlərində 77% ilə 76% arasında dəyişir.

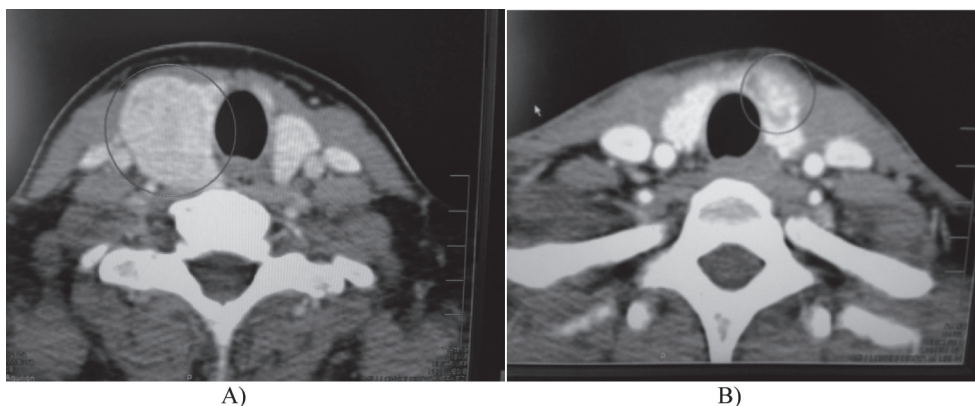
**Cədvəl 2.** Metastaza şübhəli limfa düyünlərində USM və KT görüntüləri

Kontrastlı KT müayinəsi zamanı	USM zamanı
Aksial planda qısa ox 1 sm-dən böyük	Kəndələn planda qısa ox 1 sm-dən böyük
Vaskulyarizasiyanın artması	Vaskulyarizasiyanın güclənməsi
Kistik dəyişikliklər	Kistik dəyişikliklər
Kalsinasiya	Kalsinasiya
Hilusun olmaması	Hilusun olmaması
	Hiperexogen

Tədqiqatlar zamanı təyin olunmuşdur ki, ilkin xəstələrdə fiziki müayinənin həssaslığı sentral limfa düyünlərində zədələnmənin təyini ilə lateral limfa düyünlərindəki zədələnmənin təyininə münasibəti 10% ilə 38% arasında dəyişir. Sentral limfa düyünlərində zədələnmənin təyininin KT ilə USM arasında həssaslıq göstəricisi 50% ilə 26% arasında dəyişir. KT ilə USM birlikdə aparıldıqda həssaslıq 54%-dən 97%-ə kimi yüksəlir.

KT müayinəsi USM ilə birlikdə aparıldıqda zədələnmiş limfa düyünlərinin təyininin həssaslığı lateral limfa düyünlərində 88%, sentral limfa düyünlərində isə 93%-ə kimi artır.

USM zamanı bəzən yalnız-mənfi nəticələr, daha sonra aparılmış KT müayinəsi zamanı doğru-müsbət nəticələrlə əvəzlənmişdir. Ümumiyyətlə 26% xəstələrdə KT müayinəsinin aparılması əməliyyat planının dəyişməsinə gətirib çıxarmışdır.



**Şəkil 3.** A) qalxanabənzər vəzin sol payında , B) qalxanabənzər vəzin sağ payında papilyar karsinomanın KT olaraq təsviri.

Xəstələrin 21-35%-də kliniki makroskopik müəyyənləşdirilmiş metastazlar palpasiya, USM və KT, yaxud əməliyyat zamanı aşkar olunmuşdur. 23-81% xəstələrdə isə əməliyyatönü klinik təyin olunmayan, lakin profilaktik məqsədlə limfodisseksiya icra olunmuş limfa düyünlərində mikroskopik metastaz təyin olunmuşdur [3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 20, 22, 67].

Buna görə də əməliyyatdan əvvəl "kliniki müəyyənləşdirilmiş zədələnmiş limfa düyünlərinin" aşkar olunması vacibdir [13].

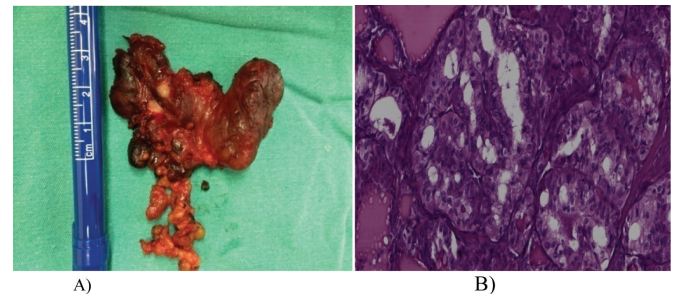
Metastaz olan xəstələrdə lokoregional residiv əmələ gəlmə riski artır. Lakin bu ümumi yaşama göstəricisinə zəif təsir edir. Proqnostik sxemə limfa düyünlərində metastazlardan başqa xəstənin yaşı, şişin ölçüsü, şişin differensiasiya dərəcəsi, yerli yayılması, cərrahi əməliyyatın radikallığı və s. kimi kriteriyalar da təsir edir [26, 47, 53].

Tədqiqatlar göstərir ki, birincili şişin ölçüsü >1 sm olarsa, əməliyyatönü N0 olan hallarda belə 62 % sentral limfa düyünlərində mikroskopik zədələnmə qeyd olunmasına baxmayaraq, yalnız 1-6% hallarda residiv əmələ gələ bilər. Mikroskopik limfa düyünlərində zədələnmə olduqda 5-6%, makroskopik olaraq limfa düyünlərində metastaz olan xəstələrdə isə 32% [13] hallarda residiv əmələ gələ bilər. N0 olan xəstələrdə residiv əmələ gəlmə 4%, əməliyyatönü N0 olan, lakin əməliyyat sonrası mikroskopik (pN1) metastaz olan xəstələrdə residiv 6%, kliniki müəyyənləşdirilmiş N1 olan xəstələrdə isə residiv əmələ gəlmə 20 % təşkil edir [14, 15, 16, 26, 36, 54-59].

Fiziki müayinə zamanı, palpasiya vasitəsilə 9-10% hallarda sentral limfa düyünlərini, 24- 38% hallarda isə lateral limfa düyünlərini təyin etmək olur. Bəzi müəlliflər də təyin etmişdilər ki, medulyar karsinomada əməliyyat zamanı limfa düyünlərinin təyininin həssaslığı 64%, spesifikliyi isə 71%-dir, lakin hətta təcrübəli cərrahların belə əməliyyat zamanı palpasiyada metastazı təyin etməyi 50%-dən azdır. Burdan belə nəticəyə gəlmək olar ki, istər əməliyyatönü, istərsə də əməliyyat zamanı palpasiya makrometastazları təyin etmək üçün yeterli deyildir[5, 43].

Yalnız fiziki müayinədən başqa USM aparılan xəstələrdə əməliyyat planı 39% hallarda dəyişmişdir. Qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalarında qalxanabənzər vəzin daxilində olan düyünlərin təyində USM həssaslığı 50-84%, spesifikliyi 95-97% təşkil etməsinə baxmayaraq, sentral və lateral boyun limfa düyünlərinin təyinin də həssaslığı aşağıdır [30, 37, 48].

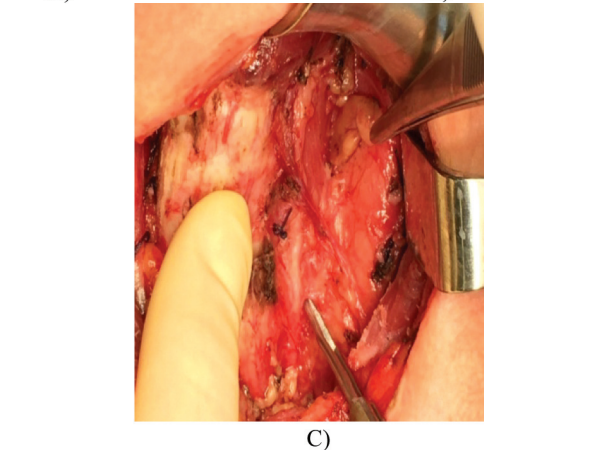
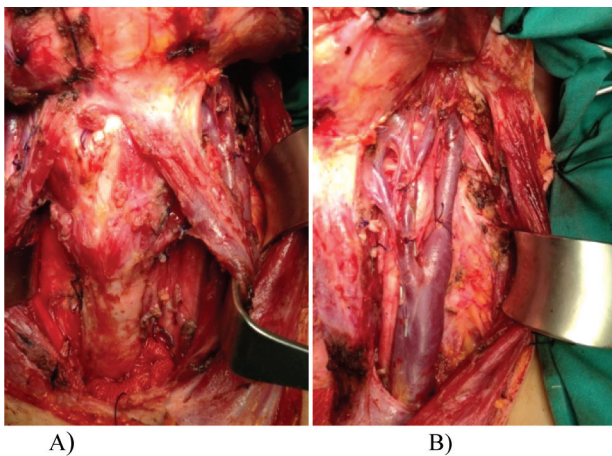
Tədqiqatlar göstərir ki, birincili şişin ölçüsü >1 sm olarsa, əməliyyatönü N0 olan hallarda belə 62 % sentral limfa düyünlərində mikroskopik zədələnmə qeyd olunmasına baxmayaraq, yalnız 1-6% hallarda residiv əmələ gələ bilər. Mikroskopik limfa düyünlərində zədələnmə olduqda 5-6%, makroskopik olaraq limfa düyünlərində metastaz olan xəstələrdə isə 32% [13] hallarda residiv əmələ gələ bilər. N0 olan xəstələrdə residiv əmələ gəlmə 4%, əməliyyatönü N0 olan, lakin əməliyyat sonrası mikroskopik (pN1) metastaz olan xəstələrdə residiv 6%, kliniki müəyyənləşdirilmiş N1 olan xəstələrdə isə residiv əmələ gəlmə 20 % təşkil edir [14, 15, 16, 26, 36, 54-59].



Şəkil 5. A) Tireoidektomiya preparatı sentral boyun limfa düyünləri ilə birlikdə. B) Papilyar karsinomanın mikroskopik təsviri.

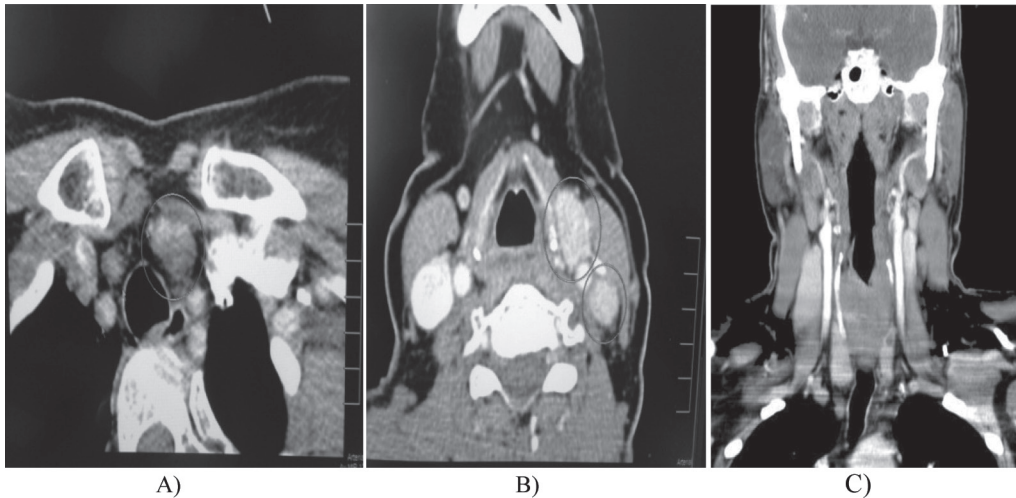
Təssüf ki, tireoidektomiyadan əvvəl sentral limfa düyünlərində metastazların təyində USM həssaslığı 50% ilə 90% hallarda aşağı düşür. Bir çox müəlliflər tərəfindən də sentral boyun limfa düyünlərində USM həssaslığının aşağı olduğunu qeyd olunur. Sentral limfa düyünlərində USM həssaslığı 10.5%, lateral boyun limfa düyünlərində isə USM həssaslığı 27 % təşkil edir. Bəzi tədqiqatda göstərilir ki, USM həssaslığı sentral limfa düyünlərində 27% olan zaman, 73% yalnız-neqativ nəticə təyin olunmuşdur. USM zamanı əməliyyatdan əvvəl şişin və ya metastazın ətraf toxumalara - qırtlağa, traxeyaya, qida borusuna, divararalığı damarlarına münasibətini düzgün qiymətləndirmək mümkün olmur [8, 40, 41, 51].

Müxtəlif çoxsaylı tədqiqatlar göstərir ki, KT müayinəsinin sentral və lateral limfa düyünlərinin təyində həssaslığı daha yüksəkdir (77%), USM müayinəsinin sentral limfa düyünlərində metastazın təyində həssaslığı aşağı göstərilir. Həmçinin KT və USM müayinəsinin birlikdə aparıldıqda həssaslıq daha yüksək olur. KT müayinəsində həmçinin kəllə əsasında



Şəkil 4. A) Tireoidektomiya, sentral və lateral boyun limfodisseksiyası. B) Lateral boyun limfodisseksiyası - damar -sinir dəstəsi. C) Tireoidektomiya zamanı qayıdan qırtlaq siniri və qalxanabənzər ətraf vəzi.

divararalığına qədər hissədə boynun yumşaq toxumaları, damar-sinir dəstəsi, lateral limfa düyünləri, eləcə də paratraxial, paralarinqeal, retrofaringeal, retrosternal limfa düyünləri haqqında daha ətraflı məlumat almaq olur [57].



Şəkil 6. A) sentral boyun limfa düyünlərində metastazın, B-C) lateral boyun limfa düyünlərində metastazın KT təsviri

KT müayinəsi mütləq kontrastlı olmalıdır, qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalarında əməliyyatdan əvvəl əsas məqsəd əməliyyat planının düzgün qiymətləndirilməsi və əməliyyatın radikallığını əsas götürülür, ona görə də əməliyyatdan əvvəl kontrastlı KT müayinəsindən aparılması geniş yayılmış, ətraf toxumalara invaziya olan hallarda aparıldığından, əsas məqsəd cərrahi əməliyyatın radikallığına yönəldilmişdir [60, 61, 62].

Adətən qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalı xəstələrdə əməliyyatdan sonra 1 və ya 2 ay sonra radioaktiv yod müalicəsi aparılır. KT müayinəsi kontrastlı olduqda radioaktiv yod müalicəsinin 3 ay sonra başlamaq lazımdır, aparılmış tədqiqatlar göstərir ki, 1 ay yod müalicəsinin gecikməsinin xəstə üçün heç bir ziyanı yoxdur [31, 53, 60-66].

Üstəlik, qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalarında I və II mərhələlərdə əsas cərrahi əməliyyatın radikallığı sayılır, radioaktiv yod müalicəsinin aparılması fərdi xarakter daşıyır.

KT müayinəsi zamanı xəstə ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qalır, 1 ədəd boynun kontrastlı müayinəsi 55 ədəd döş qəfəsi rentgenoqrafiya və ya 9 ədəd mammoqrafiyaya zamanı olunan şüalanmaya bərabərdir. Ən çox şüalanmaya məruz qalan uşaqlar və cavan yaşlı xəstələrdir, lakin xəstədə onkoloji diaqnoz olduqda, əsas diqqət şüalanmadan əlavə əsas xəstəliyin düzgün müalicəsinə doğru yönəldilməlidir [60-65].

Qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomasında KT və USM müayinəsi bir-birini tamamlayır, USM zamanı törəmənin lokal vəziyyəti, hilusu, kalsinatlar, kistoz dəyişikliklər, KT müayinəsi isə törəmənin ətraf orqanlara münasibəti haqqında məlumat verir. Bu isə əməliyyatdan əvvəl boynun xəritəsi haqqında cərrahda

daha ətraflı məlumat toplanmış olur.

Qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomalarında makroskopik şübhəli düyünlər olduqda əsas məqsəd kompleks cərrahi müalicədən ibarətdir, nəinki əməliyyatdan sonra daima tireoglobulinin aşağı enməsini

gözləmək, USM nəzarət, şübhəli düyünlərin biopsiyası və nəticədə residivin, təkrar əməliyyatın olmasının qarşısını almış oluruq.

Beləliklə, qalxanabənzər vəzin papilyar karsinomasında əməliyyatdan əvvəl fiziki müayinə, USM/KT vasitəsilə sentral və lateral limfa düyünlərinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi, əməliyyat planının düzgün qurulmasına, əməliyyatın daha radikal aparılmasına, nəticədə xəstəliyin daha az residiv və metastaz verməsinə səbəb olaraq, ümumi yaşama göstəricisinin artmasına gətirib çıxarır.

**Açar sözlər:** qalxanabənzər vəzin papilyar karsinoması, makroskopik metastazlar, sentral və lateral boyun limfodisseksiyası, ultrasəs müayinəsi, kompyuter tomoqrafiya.

## ƏDƏBİYYAT

1. Won-Jin Moon, MD, So Lyung Jung, MD, Jeong Hyun Lee, MD, Dong Gyu Na, MD, Jung-Hwan Baek, MD, Young Hen Lee, MD, Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study.// J. Radiology, v. 247, Number 3—June 2008
2. Wang T., Dubner S., Szynter L., Heller K. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes.// J. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg., 2004, v.130, p.110–113.
3. Noguchi M., Hashimoto T., Ohyama S. et al. Indications for bilateral neck dissection in well-differentiated carcinoma of the thyroid.// Jpn. J. Surg., 1987, v.17, p.439–444.
4. Noguchi M., Yamada H., Ohta N. et al. Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma.// J. Int. Surg., 1987, v.72, p.100–103.
5. Noguchi S., Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer.// J. Surg. Clin. North. Am., 1987, v.67, p.251–261.
6. Miralli\_e E., Visset J., Sagan C. et al. Localization of cervical

- node metastasis of papillary thyroid carcinoma.// *World J. Surg.*, 1999, v.23, p.970–973.
7. Qubain S., Nakano S., Baba M. et al. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma.// *J. Surgery*, 2002, v.131, p.249–256.
  8. Triponez F., Poder L., Zarnegar R. et al. Hook needle-guided excision of recurrent differentiated thyroid cancer in previously operated neck compartments: a safe technique for small, nonpalpable recurrent disease.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, v.91, p.4943–4947.
  9. Ito Y., Higashiyama T., Takamura Y. et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection.// *World J. Surg.*, 2007, v.31, p.2085–2091.
  10. Lim Y., Choi E., Yoon Y. et al. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma.// *Br. J. Surg.*, 2009, v.96, p.253–257.
  11. Lee S., Choi J., Lim H. et al. Sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer.// *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2009, v.35, p.974–979.
  12. Ross D., Litofsky D., Ain K. et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer.// *J. Thyroid* 2009, v.19, p.1043–1048.
  13. Gemenjäger E., Perren A., Seifert B. et al. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma.// *J. Am. Coll. Surg.*, 2003, 197, p.182–190.
  14. Cranshaw I., Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding?// *J. Surg. Oncol.*, 2008, v.17, p.253–258.
  15. Bardet S., Malville E., Rame J. et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma.// *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, v.158, p.551–560.
  16. Baudin E., Travagli J., Ropers J. et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience.// *J. Cancer*, 1998, v.83, p.553–559.
  17. Chow S., Law S., Chan J. et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid - prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality.// *J. Cancer*, 2003, v.98, p.31–40.
  18. Giordano D., Gradoni P., Oretti G. et al. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma.// *J. Clin. Otolaryngol.*, 2010, v. 35, p.118–124.
  19. Hay I. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma.// *J. Endocr. Pract.*, 2007, v.13, p.521–533.
  20. Hay I., Hutchinson M., Gonzalez-Losada T. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period.// *J. Surgery*, 2008, v.144, p.980–987.
  21. Ito Y., Uruno T., Nakano K. et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. // *J. Thyroid*, 2003, v.13, p.381–387.
  22. Mazzaferri E. Management of low-risk differentiated thyroid cancer.// *J. Endocr. Pract.*, 2007, v.13, p.498–512.
  23. Noguchi S., Yamashita H., Uchino S., Watanabe S. Papillary microcarcinoma. // *World J. Surg.*, 2008, v.32, p.747–753.
  24. Roti E., Rossi R., Trasforini G. et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, v.91, p.2171–2178.
  25. So Y., Son Y., Hong S. et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections.// *J. Surgery*, 2010, v.148, p.526–531.
  26. Wada N., Duh Q., Sugino K. et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection.// *J. Ann. Surg.*, 2003, v.237, p. 399–407.
  27. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N. et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. // *J. Cancer*, 1999, v.86, p.842–849.
  28. Zetoune T., Keutgen X., Buitrago D. et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis.// *J. Ann. Surg. Oncol.*, 2010, v.17, p.3287–3293.
  29. Randolph G., Duh Q., Heller K. et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension.// *J. Thyroid*, 2012, v.22, p.1144–1152
  30. Kouvaraki M., Lee J., Shapiro S. et al. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma.// *J. Surgery*, 2004, v.136, p.1183–1191.
  31. Bachelot A., Leboulleux S., Baudin E. et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment.// *J. Clin. Endocrinol.*, 2005, v.62, p.376–379.
  32. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper D., Doherty G. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.// *J. Thyroid*, 2009, v.19, p.1167–1214.
  33. Choi J., Kim J., Kwak J. et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT.// *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009, v.193, p.871–878.
  34. Takashima S., Sone S., Takayama F. et al. Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1998, v.19, p. 509–513.
  35. Gross N., Weissman J., Talbot J. et al. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma.// *J. Laryngoscope*, 2001, v.111, p.1905–1909.
  36. Ito Y., Tomoda C., Uruno T. et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid.// *World J. Surg.*, 2004, v.28, p.498–501
  37. Kouvaraki M., Shapiro S., Fornage B. et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer.// *J. Surgery*, 2003, v.134, p.946–954.
  38. Kaneko K., Abe K., Baba S. et al. Can calcification predict 131I accumulation on metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma patients receiving 131I therapy? Comparison of CT, 131I WBS and 18F-FDG PET/CT.// *J. Eur. Radiol.*, 2010, v.20, p.477–483.
  39. Park J., Son K., Na D. et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. // *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2009, v.192, p.66–72.
  40. Roh J., Park J., Kim J., Song C. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma.// *J. Surg. Oncol.*, 2009, v.99, p.28–31.
  41. Ito Y., Tomoda C., Uruno T. et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. // *World J. Surg.*, 2005, v.29, p.917–920.
  42. Hwang H., Orloff L. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer.// *J. Laryngoscope*, 2011, v.121, p.487–491.
  43. Machens A., Hinze R., Thomsch O., Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer.// *World J. Surg.*, 2002, v.26, p.22–28.
  44. Johnson N., Tublin M. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies.// *J. Radiology*, 2008, v. 249, p.429–444.
  45. Ros\_ario P, de Faria S., Bicalho L. et al. Ultrasonographic

- differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma.// *J. Ultrasound Med.*, 2005, v.24, p.1385–1389.
46. Kuna S., Bracic I., Tesic V. et al. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. // *J. Ultrasound Med.* 2006, v.25, p.1531–1537;
  47. Mazzaferri E., Jhiang S.. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.// *Am. J. Med.*, 1994, v.97, p.418–428.
  48. Cady B., Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. // *J.Surgery*, 1988, v.104, p.947–953.
  49. Leboulleux S., Girard E., Rose M. et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, v.92, p.3590–3594.
  50. Hay I., Grant C., Taylor W., McConahey W.. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system.// *J. Surgery*, 1987, v.102, p.1088–1095.
  51. Cady B., Sedgwick C., Meissner W. et al. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer.// *J. Cancer*, 1979, v.43, p. 810–820.
  52. Ito Y., Tomoda C., Uruno T. et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid.// *World J. Surg.*, 2006, v.30, p.91–99.
  53. Ito Y., Jikuzono T., Higashiyama T. et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe.// *World J. Surg.*, 2006, v.30, p.1821–1828.
  54. Ito Y., Miyauchi A., Inoue H., et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients.// *World J. Surg.*, 2010, v.34, p.28–35.
  55. Sugitani I., Toda K., Yamada K. et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes.// *World J. Surg.*, 2010, v.34, p.1222–1231.
  56. White M., Gauger P., Doherty G. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer.// *World J. Surg.* 2007, v.31, p.895–904.
  57. Pereira J., Jimeno J., Miquel J. et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma.// *J. Surgery*, 2005, v.138, p.1095–1100.
  58. Sywak M., Cornford L., Roach P. et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer.// *J. Surgery*, 2006, v.140, p.1000–1005.
  59. Wada N., Masudo K., Nakayama H. et al. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age.// *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2008, v.34, p.202–207.
  60. Kim E., Park J., Son K. et al. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography.// *J. Thyroid*, 2008, v.18, p.411–418.
  61. Nygaard B., Nygaard T., Jensen L. et al. Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function.// *J. Acad. Radiol.*, 1998, v.5, p.409–414.
  62. Thomsen H. European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application.// *J. Curr. Opin.Urol.*, 2007, v.17, p.70–76.
  63. Lundgren C., Hall P., Dickman P., Zedenius J. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. // *Br. J. Surg.*, 2007, v.94, p.571–577.
  64. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.// *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, v.154, p.787–803.
  65. Tala Jury H., Castagna M., Fioravanti C. et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, v.95, p.230–237.
  66. Podnos Y., Smith D., Wagman L., Ellenhorn J. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope.// *J. Surg. Oncol.*, 2007, v.96, p.3–7.
  67. David Lesnik, Mary Elizabeth Cunnane, David Zurakowski. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients.// *J. Head and Neck*, 2014, v.36, p.191-202.
  68. Zhang Pinyi, Zhang Bin,\* Bu Jianlong, Liu Yao, Zhang Weifeng. Risk factors and clinical indication of metastasis to lymph nodes posterior to right recurrent laryngeal nerve in papillary thyroid carcinoma: A single-center study in China.// *J. Head Neck*, 2014, v.36, p.1335-1342.
  69. Matthew C. Miller. The Patient with a Thyroid Nodule.// *Medical Clinics of North America*, 2010, v.94, p.1003-1015.

# РОЛЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЦЕПЦИИ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*А.Т. Амирасланов, Н.Б. Ашурова*  
*Азербайджанский медицинский университет г.Баку*

## THE ROLE OF APOPTOSIS MARKERS AND HORMONE RECEPTION IN CARCINOGENESIS OF CERVICAL CANCER

*A.Amiraslanov, N.Ashurova*

The study of various molecular-biological factors for cervical intraepithelial neoplasia during its transition to the progression of cancer and early stages of cancer is of great clinical interest. There are currently actively investigated quantitative histopathological parameters, proliferative, regulatory markers, factors of cellular genome stability. This is due to the desire for cervical cancer at the preclinical stage of development as timely as possible sparing treatment of cervical intraepithelial neoplasia is optimally-radical effect, allowing to achieve a complete cure. The importance of this research direction is clear, as the effectiveness of existing therapies precancer and cervical cancer depends on the degree of disease.

In turn, the improvement in the results of treatment have arisen tumors is achieved when an individual prediction of the clinical course of cervical cancer. Using molecular biological criteria characterizing malignant potential tumors, in addition to traditional predictors allows to determine the likelihood of progression of early stages of cervical cancer and improve the efficiency of high-risk patients program. To improve the quality of diagnosis, determination of individual prognosis of cervical lesions and informed of remedial measures a lot of attention is paid to the study of immunohistochemical expression of biomarkers in tissue lesions of the cervix. One such antigen is considered biomarkers Ki-67 and also estrogen, progesterone hormones

**Key words:** cervical cancer, estrogen, progesterone, reception, apoptoz, Ki-67.

Рак шейки матки (РШМ) занимает ведущее место в структуре онкологической женской заболеваемости и смертности. Широкая распространенность, разнообразие патологических состояний и потенциальный риск злокачественной трансформации эпителия шейки матки определяют высокую значимость прогностических критериев развития цервикальной неоплазии [13]. Мировые показатели заболеваемости предраковыми заболеваниями шейки матки составляют, по данным различных авторов, от 1,5% до 20,0% и опухолями от 7% до 15%. В последние годы отчетливо выражена негативная тенденция увеличения местно-распространенных форм заболевания, к которым относятся Пв-IIIb стадии процесса, а также рост заболеваемости местно-распространенным раком шейки матки среди женщин в возрасте моложе 35 лет. По данным литературы 5-летняя выживаемость при II стадии составляет 65-69%, при III стадии – 40-43%. Несмотря на применение различных методов лечения у больных РШМ отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Рецидивы РШМ после специального лечения чаще возникают через 12-20 месяцев после лечения, их частота составляет 32–78,3% случаев [8].

Общепризнано, что проблема цервикальных опухолей связана не только с устойчиво высокой заболеваемостью раком, но и с трудностями диагно-

стики цервикальной интраэпителиальной неоплазии, представляющую один из этапов малигнизации цервикального эпителия. По мнению экспертов ВОЗ, рак шейки матки – полностью предотвратимое заболевание, если оно выявлено на стадии предрака. Именно раннее выявление онкологических заболеваний определяет успех или неуспех проводимого лечения и, как следствие, продолжительность жизни больного [3]. Согласно современным представлениям, РШМ в 5-7 раз чаще развивается на фоне предшествующих

патологических процессов на эктоцервиксе и является конечным этапом цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Окончательно установлена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в генезе РШМ, начата вакцинация девочек вакцинами против наиболее онкогенных типов ВПЧ. Однако, даже согласно оптимистическим предположениям, массовая вакцинация 12-летних девочек начнет оказывать свое влияние на показатели цервикального рака не ранее 2040 г. Поэтому еще много лет скрининговые программы по диагностике доклинического РШМ сохраняют свою актуальность [7].

Как известно, развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки связано с инфицированием онкогенными типами ВПЧ. Длительная персистенция вирусов в цервикальном эпи-

тели сопровождаются их интеграцией в клеточный геном и появлением мутаций, причем неопластическая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии ВПЧ с другими ИППП, достаточно распространенными в популяции [4].

По результатам многоцентровых эпидемиологических исследований, до 90% случаев инфицирования ВПЧ заканчиваются спонтанным выздоровлением, и только в 10% наблюдений развивается персистирующая инфекция, которая и запускает механизм злокачественной трансформации эпителиальных клеток. Таким образом, инфицирование цервикального эпителия ВПЧ представляет собой необходимое, но недостаточное условие для развития рака. Не исключено, что ВПЧ является иницирующим фактором многостадийного процесса неопластической трансформации, однако, для финального превращения в рак важно его взаимодействие с другими онкогенами [14].

Результаты исследований свидетельствуют, что усиленная транскрипция вирусных онкогенов и функционирование вирусных онкобелков ассоциированы с нарушением экспрессии цитокинов, связанных не только противoinфекционным, но и противоопухолевым иммунитетом. Показано, что некоторые цитокины, в частности, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF $\beta$ , активно участвуют в регуляции факторов стабильности клеточного генома [5]. В свою очередь, изменения в генетическом аппарате клеток могут быть обусловлены нарушением программы клеточной гибели. Одним из механизмов нарушения апоптоза являются мутации в генах, контролирующих гибель клеток. В ряду этих процессов находятся потеря функций гена-супрессора опухолевого роста p53 в результате его превращения в мутантный тип и аберрантная экспрессия протоонкогена bcl-2 [12]. Генетические нарушения, изменяя темпы гибели клеток, влияют и на пролиферативную активность, тем самым, способствуя нарушению процессов тканевого контроля.

Принято считать, что процесс неопластической трансформации связан с изменением баланса апоптоза и пролиферации клеток. Исследованию пролиферативной активности как показателю биологической агрессивности опухолей в последнее время придается большое значение [21]. Этому способствовало появление иммуногистохимических методик, что позволило определить маркеры, связанные с регуляцией митотического цикла, - c-erb-B2, PCNA, Ki-67, а также рецепторы половых гормонов. Экспрессия последних в эпителиальных клетках шейки матки определяет их гормоночувствительность, и, как следствие, пролиферативную активность цервикального эпителия [18]. Тем более что, по мнению ряда исследователей, для формирования необратимой цервикальной неоплазии в качестве одного из факторов необходима конверсия клеточного метабо-

лизма эстрадиола.

Изучение различных молекулярно-биологических факторов при цервикальной интраэпителиальной неоплазии во время ее перехода в рак и прогрессии начальных стадий рака представляет огромный клинический интерес. В настоящее время активно исследуются количественные гистопатологические параметры, пролиферативные, регуляторные маркеры, факторы стабильности клеточного генома. Это обусловлено стремлением к выявлению рака шейки матки на доклинической стадии развития, когда своевременное максимально щадящее лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии имеет оптимально-радикальный эффект, позволяющий добиться полного излечения. Важность подобного направления исследований понятна, так как эффективность существующих методов терапии предрака и рака шейки матки напрямую зависит от степени ее поражения [2]. В свою очередь, улучшение результатов лечения уже возникших опухолей достигается при индивидуальном прогнозировании клинического течения рака шейки матки. Использование молекулярно-биологических критериев, характеризующих злокачественный потенциал опухоли, наряду с традиционными факторами прогноза позволяет определить вероятность прогрессирования начальных стадий рака шейки матки и повысить эффективность программы ведения пациенток высокого риска. Для повышения качества диагностики, определения индивидуального прогноза течения поражения шейки матки и обоснованного проведения лечебных мероприятий большое внимание уделяется иммуногистохимическому исследованию экспрессии биомаркеров в тканях пораженной шейки матки. Одним из таких биомаркеров считается антиген Ki-67, определение экспрессии которого применяется для отличия диспластического от неизмененного эпителия и его доброкачественных реактивных поражений [19], другим – протеин p16 (INK4a), являющийся ингибитором циклинзависимых киназ CDk4 и CDk6, повышенная экспрессия которого связана с инфицированием ВПЧ. Антиген Ki-67 представляет собой эпитоп ядерного и ядрышкового белков, а экспрессия представляет собой универсальный маркер пролиферации клетки и используется в качестве прогностического фактора при оценке течения предрака и РШМ. Антиген Ki-67 играет роль своеобразного «таймера» в цикле деления клетки, причем он экспрессируется во фракции пролиферирующих клеток как нормальной, так и опухолевой ткани; гиперэкспрессия Ki-67 связана с неблагоприятным прогнозом заболевания [20].

Значение гормонального фактора в генезе фоновых и предраковых заболеваний шейки матки широко обсуждается в научной литературе. А.Б. Деряжне называл гормональный дисбаланс одним из моди-



фицирующих факторов. Отмечено прогрессирование степени неоплазии шейки матки на фоне гиперэстрогемии [1]. В другом исследовании теми же авторами показано, что гиперэстрогения содействует развитию РШМ, а прогестины блокируют фазу инициации опухоли. При иммуногистохимическом изучении эстрогеновых рецепторов в неизменном эпителии влагалищной порции шейки матки отмечено, что рецепторы локализуются исключительно в ядрах базального и парабазального слоя. При ЦИН I количество клеток с положительной экспрессией на эстрогеновые рецепторы уменьшалось, а у пациенток с ЦИН 2–3 практически все неопластические клетки эпителия лишены рецепторов к эстрогенам. По мере нарастания неопластических изменений в эпителии шейки матки снижается его чувствительность к эстрогенным влияниям [16].

В настоящее время ряд авторов придерживаются концепции системной гиперэстрогении, но имеются также сторонники локальной или органной гиперэстрогении. Г.А. Савицкий с соавторами (2000) сопоставил содержание половых стероидов в крови локтевой и маточных вен у пациенток, оперированных по поводу миомы матки [10]. Концентрация основных половых стероидов в общем кровотоке у обследованных женщин была в пределах нормы, однако содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-маточных артериол было выше в 2–8 раз, чем их содержание в крови локтевой вены. Обнаружение различия концентрации половых стероидов в разных сосудистых системах является доказательством существования механизма противоточного «переноса» гормонов из яичниковых вен в артериальные сосудистые системы яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних половых органов [9]. Данный факт позволяет предположить, что в женском организме существует субовариальная система регуляции трубно-маточного гормонального гомеостаза, и что источником качественного изменения в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, могут быть процессы локального, внутритканевого метаболизма. Обнаружено, что пролиферативная активность клеток эпителия шейки матки в 1,8 раза выше в лютеиновую фазу менструального цикла по сравнению с фолликулиновой и на 33% выше у женщин в пременопаузе по сравнению с постменопаузой. Следовательно, чувствительность эпителия шейки матки к экзогенным воздействиям может быть неодинакова в различные возрастные периоды. При длительной эстрогенной депривации эстрогеновые рецепторы становятся более чувствительными к эстрогенам и обеспечивают активацию определенных генов. При экспрессии эктопических для данной ткани рецепторов к гормонам последние могут играть роль фак-

торов роста опухоли. Большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевая трансформация происходит под влиянием прямых канцерогенных воздействий, в то время как гормоны могут вызывать активацию опухолевого роста [15]. Ряд авторов выделяют два типа гормонального канцерогенеза: промоторный и генотоксический. Первый является в определенном смысле «естественным» и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на фоне физиологических (но нередко мутагенных) эффектов гормонов. При генотоксическом варианте гормоны или продукты их метаболизма играют роль истинных канцерогенов. По современным представлениям, превращение эстрогенов в катехолэстрогены и в последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является основой для реализации ДНК-повреждающих гормональных эффектов. В литературе не только широко обсуждается роль стероидных гормонов в канцерогенезе РШМ, но и большое значение уделяется воздействию на шейку матки пролактина. Так, обнаружение гиперпролактинемии при инвазивном РШМ позволило высказать предположение о нарушениях нейроэндокринной регуляции у этих больных, возможно, гипофизарного происхождения. Ген пролактина расположен на хромосоме 6, на которой располагается ген HLA-системы. Иммутолизация клеточных линий ШМ человека под воздействием HPV онкогенных типов также связана с дефектом хромосомы 6. Пролактин в организме человека обладает как центральным, так и периферическим влиянием. Следовательно, патологические эффекты гиперпролактинемии носят в клиническом плане комбинированный характер. По имеющимся литературным данным, гиперпролактинемия может играть роль модифицирующего фактора в злокачественной трансформации дисплазии ШМ, действующего на фоне HPV-инфекции, что позволяет рассматривать гиперпролактинемии как возможный маркер риска РШМ [17]. В настоящее время известно, что стероидные гормоны играют важную роль в формировании и прогрессировании плоскоклеточного рака шейки матки путем увеличения уровня папилломавирусных белков E2 и E7, синтезируемых в пораженных вирусом эпителиальных клетках. Кроме того, по данным некоторых авторов, эстрогены и их метаболиты принимают участие в регуляции апоптоза [6].

Завершая обзор литературы, необходимо подчеркнуть, что ключ к решению проблемы снижения заболеваемости РШМ находится в области профилактики, ранней диагностики, своевременного и адекватного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Наиболее перспективными направлениями в данной области исследований являются разработка методов ранней диагностики РШМ и поиск дополнительных маркеров, которые

могут быть использованы в клинической практике как факторы, определяющие прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** рак шейки, эстроген, прогестерон, рецепторы, апоптоз, Ki-67.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Наука, СПб., 2000. 199 с.
2. Веснина Е.Л. Современные диагностические возможности в определении неоплазии шейки матки // Ж. акуш. и жен. болезней, 2007, т. LVI, с. 91-95.
3. Козаченко А.В. Микрокарцинома шейки матки: клиника, диагностика, лечение. /Авто-реф. дис. ... докт. мед. наук., 2006, 45 с.
4. Комарова Е.В. Клиническое значение тестирования на вирус папилломы человека в скрининге цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Автореф. дис. .... канд. мед. наук., 2010, 5 с.
5. Кондриков Н.И., Шамаракова М.В., Горбачева Ю.В. Значение ммуногистохимического определения биомаркеров плоскоклеточных интраэпителиальных поражений //Ж. Акуш. и гин., 2010, №6, с. 44-48.
6. Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н. Исследование маркеров апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях / Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя», М., 2010, с. 442-443.
7. Мочалова М.Н., Пономарева Ю.Н., Лига В.Ф., Ахметова Е.С., Богатова И.В. Обоснование программы вакцинации против вируса папилломы человека в Забайкальском крае // Ж. Забайкальский медицинский вестник, 2013, №1, с. 145-151.
8. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // Ж. Практ. онкология, 2010, т.11, с.66-73.
9. Пономарева Ю.Н., Манухин И.Б., Ашрафян Л.А. Молекулярно-биологические факторы в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Ж. Опухоли жен. репр. системы, 2010, №1, с.72-76.
10. Савицкий, Г.А., А.Г. Савицкий Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2000. 236 с.
11. Трунова Т.В. Компьютерная морфометрия в цитологической диагностике дисплазии эпителия и рака шейки матки // Ж.Онкол., 2003, т.5, с.271-274.
12. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки./ 3-е изд., испр. и доп. М.: Триада, 2010. 232 с.
13. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et al. European guidelines for quality assurance for cervical cancer screening. 2nd ed Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008. 291 p.
14. Cuzick J., Arbyn M., Sankaranarayan R. et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries // J. Vaccine, 2008, v. 26, p.29-41.
15. Gisela D., Trank M., Knebel M. Doeberitz. Tradional and new molecular methods for early detection of cervical cancer // Ж. Архив патологии, 2004, т. 66, с.35-39.
16. Kiess W., Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death/apoptosis. // Eur. J. Endocrinol., 1998, v. 138, p.482-491.
17. Koliopoulos G., Arbyn M., Martin-Hirsch P. et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of nonrandomized studies // J.Gynecol. Oncol., 2007, v.104, p.232-246.
18. Kruse A., Baak J, Janssen E. et al. Ki-67 predicts progression in early CIN: validation of multivariate progression-risk model // J. Cell. Oncol., 2004, v.26, p.13-20.
19. Mimica M., Tomic S., Kardum G. et al. Ki-67 quantitative assessment as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus // Int. J. Gynecol. Cancer., 2010. v.20, p.116-119.
20. Nucci M., Castrillon O., Bai H. et al. Biomarkers in diagnostic obstetric and gynaecologic pathology:a review // J. Adv. Anat. Pathol., 2003, v10, p.55-68.
21. Pirog E., Baergen R., Soslow R. et al. Diagnostic accuracy of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions is improved with Ki-67 immunostaining // Am. J. Surg.Pathol., 2002,v. 26, p.152-164.

# İRSƏN ÖTÜRÜLƏN BRCA1/2 GENLƏRİN MUTASIYALARININ HRM METODU İLƏ AŞKAR EDİLMƏSİNİN ÜSTÜNLÜKLƏRİ

*L.Ə.Məlikova, E.E.Bağirova, E.B. Mansurov, X.Ü. Salmanova,  
R.R. Soltanova, F.E. Əliyeva  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## SUPERIORITY DETECTS OF BRCA1/2 GERMLINE MUTATION BY HRM METHOD

*L. Melikova, E. Baqirova, E. Mansurov, Ch. Salmanova, R. Soltanova, F. Aliyeva*

Detection of mutation by DNA sequencing can be facilitated by scanning methods to identify fragments which may have mutation. Current scanning methods used for the detection of germline sequence variants are laborious as they require post-PCR manipulation. High resolution melting (HRM) is cost-effective rapid screening strategy, which readily detects heterozygous variants by melting curve analysis of PCR products. It is well suited to screening genes such as BRCA1 and BRCA2 as germline pathogenic mutations in HRM method.

**Key Word:** DNA sequencing, germline mutation, BRCA1 and BRCA2 genes, HRM method, melting curve, heterozygous variants

BRCA1 və BRCA2 (BRCA) genləri insan hüceyrələrində bədxassəli şişin əmələ gəlməsinin qarşısını alan (tumor suppressor) zülallar sintez edir. Zülallar genlərdə olan nuklein turşularının (DNA/RNA) zədələnmiş hissələrini təmir etməklə genetik materialın stabil qalmasını təmin edir. Bu genlərin hər hansı birində mutasiya baş verərsə və ya gen hər hansı bir başqa dəyişikliyə uğrayarsa, sintez edilən zülallar öz vəzifələrini yerinə yetirə bilmir. Bu isə böyük ehtimalla hüceyrədə bədxassəli şişin əmələ gəlməsinə səbəb olan yeni bir gen mutasiyasının əmələ gəlməsi ilə nəticələnə bilər [1].

**BRCA genləri və onların irsən ötürülən mutasiyaları.** BRCA genlərinin irsən ötürülən mutasiyaları qadınlarda süd vəzi xərçəngi (SVX) əmələ gəlməsi riskini artırır və digər bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsinə də səbəb ola bilər [2]. SVX-də bu iki genin irsən ötürülən mutasiyaları 20-25% rast gəlinir, digər tərəfdən hər iki genin irsən ötürülməyən, somatik baş verən mutasiyaları SVX-də 5-10% arasında dəyişir. Eyni zamanda bu genlərin mutasiyalarına yumurtalıqların bədxassəli şiş toxumasında da 15%-ə kimi rast gəlinir. BRCA1 və BRCA2 genlərinin irsən ötürülən mutasiyalarının daşıyıcısı olan xəstələrdə SVX daha erkən yaşlarında əmələ gələ bilər. Genlərin irsən ötürülən mutasiyaları ata və anadan övlada keçir və hər bir övladın bu genlərin mutasiyalarının daşıyıcısı olması ehtimalı 50%-dir. Qadınlarda həyatında süd vəzi və yumurtalıq xərçənginin yaranması ehtimalı BRCA1 və ya BRCA2 genlərinin irsən ötürülən aqressiv mutasiyalarının daşıyıcısı olması ilə artır [3, 4]. ABŞ-da son məlumatlara görə [5] ümumi populyasiyaya aid olan qadınlarda 12%-də SVX baş verir. BRCA1 geninin aqressiv mutasiyalarının daşıyıcısı olan qadınlarda 55-65%-də və BRCA2-nin aqressiv mutasiyalarının daşıyıcısı olan qadınlarda 45%-ində 70 yaşa kimi SVX-nin

əmələ gəlməsi müşahidə edilir. Azərbaycan populyasiyasında onkoloji mərkəzə müraciyyət edən xəstələrin strukturunda ağ ciyər xərçəngi birinci, süd vəzi xərçənginin isə ikinci yeri tutduğu göstərilmişdir [6]. BRCA1 və BRCA2 genlərinin irsən ötürülən aqressiv mutasiyalarının yayılma sıxlığı müxtəlif etnik qrup və irqlərdə fərqlənə bilər [7], məsələn, Aşkenazi yəhudilərin ümumi populyasiyasında BRCA1/2 genlərinin spesifik aqressiv mutasiyalarının yayılma sıxlığı, ABŞ-ın ümumi populyasiyasında adı çəkilən genlərin mutasiyalarının yayılma sıxlığından daha azdır. Digər Norveç, Danimarka və İrlandiya kimi inkişaf etmiş ölkələrin də spesifik aqressiv BRCA1/2 gen mutasiyaları mövcuddur [5, 7]. Hətta bu gün də müxtəlif etnik və irqi qruplarda BRCA1/2 genlərinin spesifik aqressiv mutasiyalara rast gəlinir. BRCA1 və BRCA2 genlərinin aqressiv mutasiyası süd vəzi və yumurtalıq xərçəngindən başqa digər tip xərçənglərə tutulma ehtimalını da artırır. BRCA1 geninin aqressiv mutasiyaları qadınlarda fallop borusu və peritoneal xərçənginə başlanğıc verə bilər. Kişilərdə BRCA1 və BRCA2 genlərinin mutasiyası nadir hallarda süd vəzi xərçəngi riskini yarada bilər, bu genlərin aqressiv mutasiyaları isə prostat vəzi xərçəngi riskini artırır. Həm kişi, həm də qadınlarda BRCA1 və BRCA2 genlərinin mutasiyası pankreas şişinin yaranması ehtimalını artırır. BRCA2-nin hər iki valideyndən irsən ötürülən mutasiyası Fankoni anemiyası (FA-D1) subtipi kimi tanınır və uşaqlarda solid törəmələrin və Acute myeloid leukemia (AML)-nin baş verməsi ilə nəticələnir. BRCA1 genin hər iki valideyndən ötürülən mutasiyası digər tip Fankoni sindromuna aid edilir [8, 9].

**Genlərin birincili qrupu və onların aşkar edilməsi yolları.** Beləliklə, yuxarıda söylənilənlərdən gördüyümüz kimi BRCA genlərinin aqressiv mutasiyalarının aşkara çıxarılması süd vəzi xərçənginin əmələ

gəlməsinin qarşısını alan mühim profilaktik tədbirlərdən biridir. Bu mutasiyaların dəqiq lokalizasiyalarının aşkar edilməsi eyni zamanda digər bəd xassəli şişlərin əmələ gəlməsinin proqnozunu da vermək imkanına malikdir. BRCA genlərinin irsən ötürülən mutasiyalarını bir necə yolla aşkar etmək olur: hər iki genin birincili quruluşunun tam öyrənilməsi; araşdırmalar vasitəsi ilə müəyyən edilmiş aqressiv mutasiyaların hər iki gendə aşkar edilməsi; ailə üzvlərindən birində müəyyən edilmiş mutasiyaların digər qohumlarda da aşkar edilməsi.

Genin birincili quruluşunun aşkar edilməsi yolları ədəbiyyatda geniş şərh edilib [10]. Bu əməliyyat genə daxil olan nukleotidlərin ardıcılığının öyrənilməsi prosesidir və əməliyyat bir çox molekulyar metod və molekulyar texnologiyaların işə cəlb edilməsini tələb edir. İlk DNT fraqmentinin sequensi 1977-ci ildə Fred Sanger tərəfindən aparılıb [11] və hal-hazırda bu metod molekulyar metodlar arasında "qızıl standart" kimi tanınır. Sonradan genin ardıcılığının oxunması üçün daha müasir metodlar təklif edilsə də [12] alınmış nəticələrin təsdiq olunması üçün Sanger sequens hələ də "qızıl standart" adını qoruyub saxlayır. Tam genom sequensi 2002-ci ildə insanın maleriya paraziti üzərində keçirilib [13]. Böyük bir qrup tədqiqatçının apardığı və dünyanın aparıcı jurnalı olan Nature-də *P.falciparum* parazitinin tam biologiyası: genomun tam ardıcılığı, sintez olunan zülalların quruluşu, transkriptlər və onların sayı açıqlandı. Bu və digər bu qisimdən olan işlər genomun öyrənilməsi işinə başlanğıc verdi [14]. Genin birincili quruluşunun öyrənilməsinin çox mühim əhəmiyyəti var. Genomda nukleotidlərin ardıcılığı genin bioloji xüsusiyyətlərini tam olaraq özündə əks etdirir [15]. Digər tərəfdən genin nukleotid ardıcılığının öyrənilməsi onun vəhşi tipi ilə (VT) mutasiyaya uğramış tipi (MT) arasındakı fərqi görməyə kömək edir. Genom ardıcılığının öyrənilməsi sahəsində görülən nəhəng miqyaslı işlərə baxmayaraq bu prosesin geniş kütlə arasında həyata keçirilməsi maliyyə baxımından əlçatmaz hesab edilir. Ona görə də genin tam ardıcılığını aşkar etmək qabiliyyətində olan yeni, daha ucuz metodların laboratoriyalarda tətbiq edilməsi aktual problem olaraq qalır. Bu metodlardan bir nukleotidlərin ərimə temperaturlarının biri-birindən fərqli olmasını əsaslanan HRM (High Resolution Melting) metodudur [16].

**HRM metodu və BRCA genlərin birincili quruluşunun bu metodla skriningi.** HRM (High Resolution Melting) metodu ilk olaraq bitki genomunda genotipləmə aparmaq üçün istifadə edilib [16]. Texniki cəhətdən metod ikiqat zəncirli DNT-su ilə birləşmək qabiliyyəti olan flourens rəngli maddələrin birgə istifadə edilməsinə əsaslanır [17]. Digər gen skan metodlara nisbətən bu metodun daha ucuz başa gəlməsi onun sonradan insan genomu işləyən laboratoriyalarda da sirayət etməsinə səbəb oldu [9,18, 19, 20]. İlk olaraq bu metod süd vəzi xərçənginin yaranmasına səbəb ola biləcək BRCA genlərin skriningindən başlandı. Belə ki, süd vəzi və

ya yumurtalıq xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstə və ya xəstənin qohumlarında irsən ötürülən BRCA genlərinin mutasiyaları haqqında məlumat toplamaq kimi vacib məsələlərdən birinə start verildi [21, 22, 23]. Bu genlərin sintez etdiyi zülal uyğun olaraq 1863 və 3418 amin turşusunun birləşməsindən əmələ gəlib [24]. Göründüyü kimi bu zülalların sintez edildiyi genlərin uzunluğu çox böyükdür. Bu genlərin birbaşa skriningi 4-6 aya kimi vaxt aparır və onlara çəkilən xərc də lazımıqədər çoxdur. Nəzərə çatdırılsa ki, ABŞ-da BRCA1 genin tam sequensi 3000\$, BRCA2 4200\$-dir. Beləliklə, BRCA1 genlərinin HRM proqramı ilə oxunması və sonradan alınmış problemləli fraqmentlərin Sanger sequens yolu ilə analiz edilməsi daha sərfəli olmalıdır [25].

Problemləli fraqmentlərin Sanger sequens vasitəsi ilə detallı analiz edilməsi VT-lə, MT arasında fərqi göstərməyə və mutasiyanın tipini aşkar etməyə kömək edəcək.

**HRM primerlər və polimeraz zəncir reaksiyasının (PZR) şərtləri.** HRM analizinin keçirilməsi xüsusi primer və reaksiya şəraiti tələb edir. Bir çox müasir kompaniyalar bu analiz üçün lazım olan kimyasal maddələrin dizaynı, sintezi, reaksiya şəraitinin seçilməsi ilə məşğuldur [26, 27]. HRM metodun keçirilməsi üçün seçilən amplikonlar 100 nukleotiddən (bp) artıq olmamalı, primerlərin qaynama temperaturu (Tm) biri-birinə çox yaxın olmalı, ikiqat DNT zənciri ilə birləşmək qabiliyyəti olan flourens kimyavi rənglərin birindən istifadə edilməlidir [28].

**Nəticə.** Göründüyü kimi molekulyar çəkisi yüksək olan genlərin HRM metodla analizi həm vaxt, həm də maddi cəhətdən sərfəlidir. Bunları nəzərə alıb süd vəzi xərçənginin yaranmasına səbəb ola biləcək BRCA genlərinin birincili quruluşunun öyrənilməsi tədqiqatının HRM metodla aparılmasını daha məqsədə uyğun saydıq. Hal-hazırda adı çəkilən genlərin birincili quruluşunu öyrənmək üçün primer dizaynı başa çatmış və reaksiya şəraiti seçilmişdir. Növbəti məqalədə kecirilən ilk analizlər haqqında məlumat verəcəkdir.

Bu iş Milli Onkologiya Mərkəzi və Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə dəstəyi ilə həyata keçirilir

**Acar sözlər:** DNT sequens, irsən ötürülən mutasiya, BRCA genlər, HRM metod, qaynama temperaturu qrafiki, heteroziqot variantlar

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. // *J. Cancer Sci.*, 2004, v.95, p.866-871.
2. Fatemeh K., Parvin M. A comprehensive Focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. // *J.Bio. Med. Research International*, valume 2013, Article ID 928562, 21 p.
3. Tulchin N., Ornstein L. et al, Localization of BRCA1 protein in breast cancer tissue and cell lines with mutations. // *J. Cancer*

- cell International, 2013, v.13, 70 p.
4. Carraro D., Folgueira M. et al, Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutation and Tumor characterization: A portrait of early-onset breast cancer in Brazil. // J. PLOS ONE, 2013, v. 8, issue 3, e57581
  5. National Institutes of Health (NIH), 2015 april report
  6. Алиев Д. А., Марданлы Ф. А., Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике. // Азербайджанский Ж. онкологии и смежных наук, 2012, №1, с.8-10
  7. Szabo C. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. // Am.J.Hum. Genet., 1997, v.60, p.1013-1020.
  8. Chen J., Lindblom A. Germline mutation screening of the STK11/LKB1 gene in familial breast cancer with LOH on 19p. // J.Clinical Genetics, 2000, v.57, no. 5, p. 394–397.
  9. Millot G., Carvalho M. A guide for functional analysis of BRCA1 variants of uncertain significance (VUS). // J.Hum. Mutat., 2012, v. 33, p.1526-1537.
  10. Troy C., MacHugh D., Bailey J. Sequence - Evolution - Function: Computational Approaches in Comparative Genomics. //J. Nature, 2001, v. 410, 1091p.
  11. Sanger F., Nicklen S., Coulson A. «DNA sequencing with chain-terminating inhibitors». // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1977, v.12, p. 5463–5467.
  12. Mardis E. «Next-generation DNA sequencing methods». // J. Annu Rev. Genomics Hum. Genet., 2008, v.9, p. 387–402.
  13. Malcolm J. Gardner, Neil Hall, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. // J.Nature, 2002, v.419, p.498-511.
  14. Phizicky et al. “Protein analysis on a proteomic scale. // J. Nature, 2003, v.422, p. 208-215.
  15. Tyers M., Mann M. From genomics to proteomics. // J. Nature, 2003, v.422, p.193-197.
  16. Lochlainn et al. High Resolution Melt (HRM) analysis is an efficient tool to genotype EMS mutants in complex crop genomes. // J. Plant Methods 2011, v.7, 43 p.
  17. Martino A., Mancuso T., Rossi A. Application of high-resolution melting to large-scale, high-throughput SNP genotyping: A comparison with the TaqMan® method. // J. of Biomolecular Screening, 2010, v15, p.623-629.
  18. Stoep N., Chantal D. et al. Diagnostic Guidelines for High-resolution Melting curve (HRM) analysis: An interlaboratory validation of BRCA1 mutation scanning using the 96-well lightScanner. // J. Human Mutation, 2009, v.30, p.899-909.
  19. Heather L. Hondow, et al. A high-throughput protocol for mutation scanning of the BRCA1 and BRCA2 genes. // J. BMC Cancer, 2011, v.11, pp.265-275
  20. Ferla R., et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. //Annals of Oncology 18 (Symposium article), 2007, vi93-vi98
  21. Easton D. How many more breast cancer predisposition genes are there? // J.Breast Cancer Research, 1999, v. 1, p.14–17.
  22. Campeau P., Foulkes W., Tischkowitz M. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. // J.Human Genetics, 2008, v. 124, p.31–42.
  23. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. // J. of Clinical Oncology, 2007, v.25, p.1329–1333.
  24. Wooster R., Neuhausen S., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. // J.Science, 1994, v.265, p. 2088–2090.
  25. Riahi A., Kharrat M. et al. High-resolution melting (HRM) assay for the detection of recurrent BRCA1/BRCA2 germline mutations in Tunisian breast/ovarian cancer families. // J. Fam Cancer., 2014, v.13, p.603-609.
  26. Premier Biosoft, Accelerating research in Life Science. Bioson company, 2013
  27. A guide to High Resolution Melting (HRM) Analysis. Applied Biosystem, 2009
  28. Reed G., Kent J. et al., High-resolution DNA melting analysis for simple and efficient molecular diagnostics. // J.Pharmacogenomics, 2007, v.8, p.597-608.
- Bu iş Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə yardımı ilə yerinə yetirilmişdir-Grant №EIF-2014-9(24)-KETPL-14/12/3

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО СОВРЕМЕННЫМ ПРОТОКОЛАМ

*Г.А.Алескерова, Р.С.Исмаил-заде, Л.П.Халафова, Н.А.Ахадова*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

### TREATMENT FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH MODERN PROTOCOLS

*G.Aleskerova, R.Ismail-zade, L.Khalafova, N.Achadova*

The article presents the main stages of improvement programs for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children from monotherapy with prednisolone and 6-mercaptopurine to modern risk-adapted chemotherapy protocols. Emphasizing the analysis of the risk factors, which vary with the expansion of ideas about molecular biological features of ALL. Only with a detailed analysis of the clinical and immuno-biological characteristics of ALL it is possible to develop modern highly effective treatment programs, allowing to obtain the recovery of more than 80% of patients.

**Key words:** acute lymphoblastic leukaemia in children, treatment

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является не только наиболее частым онкологическим заболеванием у детей, на долю которого приходится 25% от всех злокачественных опухолей и 64,2% от всех гемобластозов, но и вариантом гемобластоза, при котором были получены первые успехи в терапии и излечение больных [1,2,3]. Наиболее часто ОЛЛ болеют лица мужского пола в возрасте 2-5 лет. Показано, что ОЛЛ достоверно чаще встречается при синдроме Дауна, нейрофиброматозе I типа, синдроме Блума, Швахмана-Даймонда, Ниймеген, атаксии-телеангиэктазии [4].

Основной целью терапии ОЛЛ является эрадикация опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения. Выявление противолейкозной активности лекарственных препаратов происходило в результате исследований *in vitro* и *in vivo*. Так, Eliot и Hitchings показали, что лекарственные препараты из группы тиопуринов проявляли противолейкозную активность на мышиных моделях опухоли, а в 1952 г. Burchenal с соавторами продемонстрировали, что 6-меркаптопурин (6-МП) оказался эффективным при лечении острого лейкоза человека [5]. В начале 50-х Pearson и Eliel исследовали свойства кортизона и адренокортикотропного гормона при ОЛЛ у детей и установили их способность вызывать кратковременные ремиссии [6]. Последующие работы, проводимые в 60-80-е гг существенно обогатили фармакологию целыми классами лекарственных соединений, обладающих противоопухолевым эффектом, появились циклофосфамид, L-аспарагиназа, эпиподофиллотоксины, винкристин, антрациклины. Но проводимые исследования убедительно показали, что монотерапия

любым из этих препаратов не способна привести к длительным ремиссиям ОЛЛ [7].

Разработка первых программ лечения ОЛЛ у детей в России проводилась в 1970-е гг под руководством Л.А.Махоновой и С.А.Маяковой, когда было показано, что наибольший эффект в лечении можно достичь применяя не один, а несколько препаратов, обладающих разнонаправленным действием в отношении опухолевой клетки. Были предложены первые схемы полихимиотерапии ОЛЛ, включавшие 6-МП, винкристин, преднизолон, циклофосфамид, рубомицин и L-аспарагиназу. Предлагаемые комбинации химиопрепаратов позволили получить 2-летнюю выживаемость у 10% больных [1,7, 8].

Крайне неудовлетворительные результаты лечения ОЛЛ диктовали необходимость поиска новых терапевтических подходов и в 70-е годы XX в D.Pinkel предложил концепцию «тотальной терапии», в основу которой был положен принцип применения нескольких химиопрепаратов для достижения ремиссии и включения в программу лечения мер, направленных на профилактику нейролейкоза (эндолюмбальное введение химиопрепаратов и лучевая терапия) [9]. Подобный подход существенно повысил результаты лечения ОЛЛ и позволил достичь 5-летней общей выживаемости у 50% больных [9], что стало первым шагом на пути выздоровления детей от ОЛЛ.

Изучение режимов, кратности и способов введения цитостатических средств стало основой дальнейшего совершенствования схем полихимиотерапии и пробразом для концепции протокольного лечения ОЛЛ, включающего индукцию ремис-

сии, консолидацию и поддерживающую терапию.

В программах, разработанных Riehm et al. препараты даунорубин, винкристин, преднизолон и L-аспарагиназа использовались на этапе индукции ремиссии, а циклофосамид, цитарабин, 6-МП и метотрексат при проведении консолидирующего этапа терапии (протокол I). 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась 55% [10]. В 1976г. авторы пролонгировали программу лечения, добавив протокол II. Было показано, что сроки проведения протокола II не влияли на показатели эффективности терапии и оказались одинаковыми при его проведении через 2 мес. или сразу после протокола I [11]. Идеология проведения протокола II заключалась в дальнейшей редукции опухолевого клона, достигнутой при проведении протокола I.

Параллельно с изучением эффективности различных протоколов полихимиотерапии шло исследование клинических особенностей, морфологических, иммунологических и цитогенетических характеристик ОЛЛ. В России большой вклад в изучение биологии и иммунологии опухолевой клетки при ОЛЛ внесли работы Барышников Ю.В., Ленской Р.В., Булычевой Т.И., Тупицына Н.Н. и др. [12, 13, 14, 15] Полученные данные позволили определить факторы неблагоприятного прогноза ОЛЛ, которые снижают показатели выживаемости больных: возраст младше 1 и старше 10 лет, мужской пол, гиперлейкоцитоз более 50 тыс, поражение ЦНС, тип бластов по FAB-классификации L2-3, T-клеточный иммунофенотип ОЛЛ, транслокация t(9;22), плохой ответ на преднизолон [13]. Произошло разделение больных на стандартную, среднюю и высокую группы риска. Подобный подход определил программу лечения больных из стандартной и средней групп риска, как менее токсичную, сопровождаемую в меньшем проценте случаев тяжелыми осложнениями, в то время как при высокой группе риска проводится интенсивная полихимиотерапия, повышающая выживаемость больных при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

Изучение кинетики и суточных ритмов биологической активности опухолевой клетки при ОЛЛ позволило с учетом периодов деления и покоя определить режимы введения химиопрепаратов, продемонстрировать, что обязательным условием успешного лечения ОЛЛ является строгое соблюдение временных интервалов терапии [16]. На основании исследований на животных и математических моделей, преимущественно эмпирически, было предложено использовать чередующиеся лекарственные комбинации, обладающие малой перекрестной резистентностью и потенцирующими эффектами, что препятствует восстановлению лейкозных клеток и развитию резистентных клонов [17].

Совершенствование программ терапии с учетом иммуно-биологических особенностей ОЛЛ позволило нивелировать неблагоприятное прогностическое влияние таких факторов, как тип бластов по FAB-классификации и T-клеточный иммунофенотип ОЛЛ [18, 19].

Риск-адаптированная терапия преследовала цель достижения не только максимально высоких непосредственных показателей эффективности терапии в виде повышения частоты полных ремиссий и безрецидивной выживаемости, но и отдаленных показателей – общей выживаемости, частоты отсроченных побочных реакций проведенного лечения.

Одним из основных неблагоприятных факторов при ОЛЛ является поражение ЦНС, в связи с ограниченным проникновением химиопрепаратов через гемато-энцефалический барьер [4]. Первые попытки профилактики нейролейкоза с использованием лучевой терапии были предприняты в 1973г D.Pinkel St.Jude Children's Research Hospital. Была показана эффективность кранио-спинального облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 24Гр для профилактики лейкозного поражения ЦНС [20,21]. Модификация методов профилактики нейролейкоза шла по пути снижения дозы лучевой терапии и применения метотрексата, цитарабина и преднизолона для интратекального введения. Комбинированная химио-лучевая терапия (СОД 18Гр) оказалась не менее эффективной лучевой терапии в СОД 24 Гр, но сопровождалась меньшим числом отдаленных побочных реакций [22,23].

Индивидуализация терапии ОЛЛ учитывала не только распределение пациентов на прогностические группы риска, но и изменение доз химиопрепаратов для эндолюмбального введения с учетом морфо-функциональной зрелости ЦНС. Так, в 1978г. была определена оптимальная доза метотрексата – 12мг, цитарабина 30 мг и преднизолона 10 мг для детей старше 3 лет. Подобная тактика не только достоверно уменьшила частоту ЦНС-рецидивов, но и снизила нейротоксичные побочные эффекты терапии [1,23,24]. Одним из результатов исследовательского протокола CCG-161 стали данные о том, что профилактическое облучение головного мозга для профилактики нейролейкоза так же эффективно, как и эндолюмбальное введение метотрексата у пациентов из группы стандартного риска ОЛЛ [25].

Еще одним принципом успешного лечения ОЛЛ стало положение о необходимости проведения длительной (до 2 лет) поддерживающей терапии, направленной на максимальную редукцию резидуального лейкозного клона. Для этого использовались 6-МП и метотрексат [26].

Следовательно, концепция риск-

адаптированной терапии, состоящей из индукции ремиссии, консолидации, ранней интенсификации с обязательным проведением профилактики нейрорлейкоза и поддерживающей терапией стали основой всех существующих протоколов лечения ОЛЛ у детей.

В 80-е гг XX века в отдельных клиниках концентрируется научно-практический материал по эффективности различных схем лечения ОЛЛ у детей, но для максимально полной его оценки и критического анализа стала очевидной необходимость организации мультицентровых исследований и международных научных групп, которые бы позволили не только обобщить данные клиник, но и определить стратегические пути дальнейшего совершенствования программ терапии ОЛЛ у детей. Одной из первых подобных групп стало объединение специалистов клиник Берлина, Франкфурта и Мюнстера (Berlin-Frankfurt-Munster) в BFM-группу. Первые протоколы лечения ОЛЛ, предложенные группой BFM, - ALL-BFM 83, 86 включали протокол I (преднизолон, винкристин, даунорубин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 4 блока цитарабина и 6-МП), протокол M (метотрексат в высоких дозах), протокол II (дексаметазон, винкристин, адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 2 блока цитарабина и 6-МП). Всем больным проводилась профилактика нейрорлейкоза эндолумбальным введением метотрексата. Критерии групп риска включали инициальный лейкоцитоз (более 100 тыс.) и ответ на 7-дневную префазу преднизолоном [27]. Одним из выводов по протоколу ALL-BFM 86 стало то, что включение протокола II в программу лечения достоверно повышает результаты терапии во всех прогностических группах риска, а повышение дозы метотрексата при лечении T-ОЛЛ до 5 гр/м<sup>2</sup> увеличивает вероятность 5-летней БСВ до 72%. Повышение показателей выживаемости больных ОЛЛ из группы высокого риска при включении в программу терапии протокола II было показано в исследовании AIEOP-95, в котором 10-летняя БСВ составила 70,1% [28].

Не только успехи химиотерапии способствовали улучшению показателей выживаемости больных, но и разработка протоколов сопроводительной терапии, структуры детских онкологических отделений, обучение персонала [29].

Параллельно с группой BFM в Германии создается научный консорциум COALL, который в 80-е гг XX века ставит задачу снизить частоту летальных исходов на этапе индукции ремиссии без снижения общей эффективности терапии. Одним из способов достижения поставленной задачи стало исключение L-аспарагиназы из терапии индукции ОЛЛ за счет того, что данный препарат увеличивает

частоту тромбозов при интенсивном индукционном клеточном распаде. Отсутствие L-аспарагиназы в протоколе терапии индукции привело к тому, что ни у одного из больных (1818 пациентов) не развились тромботические осложнения [30]. Изменения программы терапии коснулись и больных стандартным риском, где циклофосфамид был заменен на метотрексат в дозе 1гр/м<sup>2</sup> на этапе ранней интенсификации, а при высоком риске метотрексат (1гр/м<sup>2</sup>) был добавлен к циклофосфамиду. Подобный подход позволил получить 10-летнюю БСВ у 50% больных [31]. Дальнейшая модификация протокола группы COALL касалась больных группы высокого риска, в программу лечения которых были включены короткие высокоинтенсивные блоки ПХТ, включавшие высокодозный цитозар (10-летняя БСВ составила 66,4%) [32,33].

Многопараметрический анализ результатов терапии больных высокой группы риска показал, что не имеют прогностической значимости такие факторы, как длительность интенсивной химиотерапии, относительная интенсивность дозы, суммарные курсовые дозы препаратов. Лишь достижение ремиссии на 28 день лечения было статистически достоверным прогностическим фактором [34]. Прогностическая значимость была показана для такого фактора, как ответ на даунорубин на 1 неделе терапии, при этом значение ответа на преднизолон не уменьшается [35,36]. При сравнительном анализе эффективности 6-МП и 6-тиогуанина на этапе поддерживающего лечения не было показано преимущество того или иного препарата: 5-летняя БСВ в группе больных, получавших 6-МП составила 82,8%, 6-тиогуанин – 80,1% [37,38,39]. Также не было показано преимуществ в выживаемости больных в зависимости от длительности инфузии даунорубина (введение в течение 24ч или 1ч) [35,36].

В 1994г. были представлены результаты протокола ALL-BFM 90, в котором показано, что облучение головного мозга в СОД 12 Гр значительно снижает частоту ЦНС-рецидивов и повышает БСВ до 82% [39]. Исследования группы COALL также продемонстрировали возможность снижения дозы лучевой терапии при профилактическом облучении ЦНС без снижения результатов лечения (10-летняя БСВ=76,3%) [40].

Не менее актуальной задачей протокола ALL-BFM 90 было снижение частоты отдаленных последствий терапии, за счет уменьшения суммарной дозы антрациклинов на этапе индукции ремиссии у больных стандартной и средней групп риска [41]. При средней группе риска больным проводилась лучевая терапия на головной мозг и увеличение числа введений L-аспарагиназы на этапе консолидации ремиссии, а в лечение больных высокой



группы риска были включены 9 блоков высокоинтенсивной ПХТ, проводимые после протокола I. В это же время Children's Oncology Group представила результаты, убедительно доказавшие, что неудовлетворительный ответ на преднизолон, как неблагоприятный фактор прогноза, может быть нивелирован при проведении отсроченной интенсификации терапии, а двойная отсроченная интенсификация улучшает результаты лечения больных средней группы риска (5-летняя БСВ=75%) [34].

Одной из целей протокола Dutch ALL VI стало изучение эффективности дексаметазона и преднизолона при лечении ОЛЛ. Оказалось, что дексаметазон обладает более выраженным противоопухолевым эффектом в отношении лейкозных клеток, но достоверного преимущества одного кортикостероидного препарата перед другим не было показано: 4-летняя БСВ составила 88% (при использовании дексаметазона) и 81% (при терапии преднизолоном) [42]. В исследовании CCG-1922 также было показано, что применение дексаметазона достоверно уменьшает частоту ЦНС-рецидивов, а внутривенное введение 6-МП не имеет преимуществ по сравнению с пероральным приемом препарата (5-летняя БСВ=81%) [43].

Параллельно с исследованиями, изучающими эффективность дексаметазона и преднизолона в протоколах терапии ОЛЛ проводились работы, касающиеся 6-МП и еще одного препарата из группы антагонистов пуринов – 6-тиогуанина. Так, в исследовании COALL-92 было убедительно показано, что применение 6-тиогуанина сопровождалось повышением побочных миелотоксических эффектов без повышения результатов терапии (5-летняя БСВ=76,9%)[44].

В 1990-е годы, в работах MeLeod и Relling было показано, что длительность приема 6-МП является фактором прогноза при ОЛЛ у детей. Так, нейтропения, возникающая в результате приема 6-МП, заставляет уменьшать дозу препарата, вплоть до его отмены, что сопровождается снижением БСВ. Если удавалось продолжить прием 6-МП непрерывно, даже в минимальной дозе, то снижения БСВ не происходит [45, 46], в связи с чем было сделано заключение о необходимости длительного, постоянного приема 6-МП в максимально переносимой дозе.

В исследованиях *in vitro* был показан синергизм действия 6-МП и метотрексата [47, 48, 49], что объяснило их дальнейшее совместное применений в протоколе М и на этапе поддерживающей терапии [50, 51]

Наиболее важные данные, определившие роль и место ЛТ в лечении ОЛЛ у детей были получены в ходе анализа результатов протокола DCLSG ALL-6: отказ от проведения лучевой терапии возможен в

группе стандартного и среднего риска ОЛЛ из предшественниц В-клеток при включении в программу системной терапии дексаметазона, проведении профилактики нейролейкоза тремя препаратами (метотрексатом, цитарабином и преднизолоном) и использовании метотрексата в дозе 2 гр/м<sup>2</sup> в протоколе М, 5-летняя БСВ составила 72%. В ходе последующих исследований (протокол DCLSG ALL-8) показано, что внутривенные введения 6-МП не повышают результатов терапии, 10-летняя БСВ составила 63,4%[52]

Важные выводы, определившие дальнейшую модификацию программ ОЛЛ у детей, были получены в исследовании POG (1986-1994): внутривенное введение метотрексата более эффективно по сравнению с его пероральным приемом во время интенсификации; блоковая терапия существенно не повышает результаты лечения больных из группы высокого риска; интенсивная консолидация ремиссии с включением L-аспарагиназы улучшает результаты лечения Т-ОЛЛ. На протоколе POG (1986-1994) 5-летняя БСВ составила 70,9% [53]

Особенностью протокола ALL-mBFM 95 для детей со стандартной и средней прогностическими группами риска стало снижение дозы L-аспарагиназы в протоколе I (5000 МЕ/м<sup>2</sup>); проведение ЛТ на головной мозг проводилось в группе больных высокой группы риска, Т-ОЛЛ (СОД=12Гр) и при инициальном поражении ЦНС (СОД=18Гр). При средней группе риска ОЛЛ в протокол М был добавлен цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимый в течение 24ч (9,23,37 и 51-й дни) и поддерживающая терапия проводилась чередующимися курсами дексаметазона и винкристина. В ходе анализа данных по результатам терапии по протоколу ALL-mBFM 95 было получено важное заключение о том, что травматичная спинно-мозговая пункция является важным факторов неблагоприятного прогноза. 5-летняя БСВ на данном протоколе составила 79%. Следовательно, высокие показатели многолетней БСВ, достигнутые благодаря риск-адаптированной химиотерапии и сопроводительной терапии позволили свидетельствовать о потенциальной излечимости ОЛЛ у детей [54].

Следует отметить, что за последние несколько десятилетий в протоколы терапии ОЛЛ у детей не было добавлено ни одного нового препарата. Полученные достижения основаны на модификации различных комбинаций уже существующих химиопрепаратов, снижении частоты отдаленных побочных эффектов и совершенствовании принципов антибактериальной, противогрибковой и трансфузионной терапии. Результаты терапии детей с ОЛЛ в историческом аспекте представлены в таблице 1

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности протоколов терапии ОЛЛ у детей

Название протокола	БСВ, %	Источник
AIEOP-ALL88	66,4	[55]
AIEOP-ALL 91	70,8	[56]
AIEOP-ALL 95	72,5	[57]
ALL-BFM 86	72	[58]
ALL-BFM 90	78	[41]
ALL-mBFM 95	79	[54]
CCG-105	62	[59]
CCG-8882	72	[59]
COALL-89	76,3	[40]
COALL-92	79	[60]
COALL-97	74,9	[60]
Dana-Faber 85-01	78	[61]
Dutch VI	63,4	[52]
POG	70,9	[53]
NOPHO ALL-92	75	[62]
NOPHO ALL-2000	75	[62]

Примечание: медиана наблюдения от 5 до 10 лет.

Данные таблицы убедительно демонстрируют успехи в терапии ОЛЛ у детей, достигнутые благодаря интенсификации и соблюдения принципа риск-адаптированной терапии.

Одной из современных программ лечения ОЛЛ стал протокол ALL IC-BFM 2002, который являет собой тесное взаимодействие клинической и фундаментальной онкологии. В данном протоколе стратификация больных на прогностические группы риска учитывает возраст больного на момент диагностики ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз, ответ на преднизолон к 8 дню терапии, данные миелограммы на 15 день лечения, иммунологические и цитогенетические особенности ОЛЛ. При стандартном риске уменьшено число введений даунорубина, а в протоколе М доза метотрексата составляет 2 гр/м<sup>2</sup> и только при Т-ОЛЛ больные получают метотрексат в дозе 5 гр/м<sup>2</sup>. В группе больных высокого риска с целью консолидации ремиссии после протокола I проводится 6 блоков ПХТ (HR1, HR2, HR3) с увеличенной дозой L-аспарагиназы до 25 000 МЕ/м<sup>2</sup>, после которых следует протокол II.

- для пациентов группы стандартного риска (SR): оценка эффективности двух коротких курсов реинтенсификации (протокол III x 2) вместо одного протокола II при сохранении кумулятивной дозы большинства химиопрепаратов,

- для группы среднего риска (IR): оценка эффективности 3 протоколов III вместо протокола II с целью реинтенсификации,

- для группы высокого риска (HR): сравнительная оценка 3-х последовательных протоколов III, 2-х протоколов II и 3 блоков высокодозной химиотерапии с последующим протоколом II.

В протоколе ALL IC-BFM 2002 предложено проведение оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) методами полимеразной цепной реакции и

прогностическая роль МОБ при ОЛЛ у детей. Кроме оценки прогностического влияния МОБ, планируется модификация групп риска ОЛЛ с учетом МОБ-статуса [63]

Таким образом, ОЛЛ у детей в настоящее время перешел из разряда инкурабельных в потенциально излечимые заболевания. Наблюдаемый нами прогресс в лечении ОЛЛ стал возможен благодаря глубокому изучению молекулярно-биологических и иммунологических особенностей заболевания, определению клинико-биологических факторов прогноза и разработке риск-адаптированной терапии. Современная химиотерапия ОЛЛ достигла своего максимума и уже в течение десятилетия наблюдается стагнация в получаемых результатах при лечении данного заболевания. Дальнейшее совершенствование программ лечения будет направлено на снижение токсичности терапии в прогностически благоприятных группах пациентов и разработке таргетных стратегий лечения ОЛЛ по мере получения данных о ключевых биологических факторах лейкогенеза.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лечение, дети

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лейкозы у детей./ под ред. Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой, Практическая медицина, М., 2009, с.381
2. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика // Ж. Онкопедиатрия, 2015, №2, с. 154-157.
3. Детская онкология./ Национальное руководство под ред. М.Д.Алиева, В.Г.Полякова, Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой, Практическая медицина, М., 2012, с. 681
4. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. Гиппократ, С.-Пб., 2009, с. 1039
5. Burchenal J. Therapy of acute leukemia // J. Dia Med., 1952, v.24, p.1883-1884.
6. Pearson O., Eliel L. Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias // J. Am. Med. Assoc., 1950, v.144, p.1349-1353.

7. Махонова Л.А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей: автореф. дисс.... д-ра. мед. наук., М., 1973, 31 с.
8. Маякова С.А. Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей: автореф.дисс.... д-ра. мед. наук. М., 1986.
9. Pinkel D. Five year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia // JAMA, 1971, v. 216, p. 648.
10. Riehm H., Gadner H., Henze G. et al. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976 // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1980, v.2, p.299-306.
11. Riehm H., Gadner H., Henze G. et al. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976.// Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1980, v.2, p.299-306.
12. Булычева Т.И. Состояние иммунитета и принципы иммунотерапии больных острыми лейкозами: автореф. дисс.... д-ра. мед. наук., Москва, 1979, 31с.
13. Барышников А.Ю., Кадагидзе З.Г., Махонова Л.А., Тупицын Н.Н. Иммунологический фенотип лейкозной клетки М.Медицина, 1989, 240 с.
14. Ленская Р.В. Цитологические критерии диагноза и прогноза острого лейкоза у детей: автореф.дисс.... д-ра., биол. наук., М., 1983, 48 с.
15. Маякова С.А. Некоторые методы иммунотерапии острого лейкоза у детей: дисс. ... канд. мед. наук, М., 1969, 212с
16. Rivera G., Raimondi S., Hancock M. et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy.// J. The Lancet, 1991, v.337, p.61-66.
17. Goldie J., Coldman A., Gudauskas G. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy.// J. Cancer Treat rep, 1982, v.66, p.439-449.
18. Davey F., Castella A., Lauenstein K. et al. Prognostic significance of the revised French-American-British classification for acute lymphocytic leukaemia.// J. Clin. Lab. Haematol., 1983, v.5, p.343-351.
19. Veerman A., Hogeman P., Huismans D. et al. Peanut agglutinin, a marker for T-cell acute lymphoblastic leukemia with a good prognosis.// J. Cancer Res., 1985, v.45, p.1890-1893.
20. Pinkel D., Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children.// J. Blood, 1994, v.84, p.355-366.
21. Aur R., Simone J., Hustu H. et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of Childhood lymphocytic leukemia.// J. Blood, 1971, v.37, p.272-281.
22. Relling M., Rubnitz J., Rivera G. et al. High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites.// J. Lancet, 1999, v.354, p.34-39
23. Sullivan M., Chen T., Dymont P. et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study.// J.Blood, 1982, v.60, p.948-958
24. Clarke M., Gaynon P., Hann J. et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: childhood collaborative group overview of 43 randomized trials // J.Clin. Oncol., 2003, v.21, p.1798-1809.
25. Tubergen D., Gilchrist G., O'Brien R. et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Childrens Cancer Group report.// J.Clin.Oncol., 1993, v.11, p.520-526.
26. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children.// J. Lancet, 1999, v.347, p.1783-1788.
27. Riehm H., Reiter A., Schrappe M. et al. Corticosteroid-dependent reduction of leukemic count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83).// J. Klin. Padiatr., 1987, v.199, p.151-160.
28. Arico M., Valsecchi M., Conter V. et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II.// J. Blood, 2002, v.100, p.420-426.
29. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика-М. – 2006. – с.503.
30. Eckhof-Donovan S., Schwaborn D., Korholz D. et al. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with the COALL-protocol.// J. Klin. Padiatr., 1994, v.206, p.327-330.
31. Janka G., Winkler K., Jürgens H. et al. Acute lymphoblastic leukemia in childhood: the COALL studies // J. Klin. Padiatr., 1986, v.198, p.171-177.
32. Gobrecht O., Gobel U., Graubner U., Janka-Shaub G. et al. Effect of dose intensity and therapy-included leukocytopenia in childhood. Results in 213 patients of the COALL-85 study.// J. Klin. Padiatr., 1992, v.204, p.230-235.
33. Janka-Shaub G., Harms D., Goebel U. et al. for the Coall Study Group. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood – follow up after 9 years.// Eur. J. Pediatr., 1996, v.55, p.640-648.
34. Janka-Shaub G., Kortum B., Winkler K. et al. Initial response to therapy as an important prognostic factor in acute lymphoblastic leukaemia in childhood Coall Study Group.// J. Klin. Padiatr., 1991, v. 203, p.231-235.
35. Escherich G., Gobel U., Jorch N. et al. Daunorubicin-induced cell kill with 1-hour versus 24-hour infusions a randomized comparison in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia.// J. Klin. Padiatr., 2007, v.219, p.134-138.
36. Erb N., Harms D., Janka-Schaub G. Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine.// J. Cancer Chemother. Pharmacol., 1998, v.42, p.266-272.
37. Harms D., Gobel U., Spaar H. et al. for the COALL Study Group. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92.// J. Blood, 2003, v.102, p.2736-2740.
38. Janka G., Harms D., Escherich G. et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance therapy of childhood ALL.// J. Med. Pediatr. Oncol., 1999, v.33, p.217.
39. Schrappe M., Reiter A., Sauter S. et al. Concept and interim result of the ALL-BFM 90 therapy study in treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: the significance of initial therapy response in blood and bone marrow.// J. Klin. Padiatr., 1994, v.206, p.208-221.
40. Harms D., Janka-Schaub G. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92 // J. Leukemia, 2000, v.14, p. 2234-2239.
41. Schrappe M., Reiter A., Ludwig W. et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group.// J. Blood, 2000, v.95, p.3310-3322.
42. Igarashi S., Manabe A., Ohara A., et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. // J. Clin. Oncol., 2005, v.23, p.6489-6498.
43. Bostrom B., Sensel M., Sather H. et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer

- Group // *J. Blood.*, 2003, v.101, p.3809-3817.
44. Harms D., Göbel U., Spaar H. et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92 // *J. Blood.*, 2003, v.102, p.2736-2740.
  45. McLeod H., Lin J., Scott E., et al. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. // *J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994, v.55, p.15.
  46. Relling M., Hancock M., Boyett J. et al. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. // *J. Blood.*, 1999, v. 93, p.2817-2823.
  47. Dervieux T., Hancock M., Evans W. et al. Effect of methotrexate polyglutamates on thioguanine nucleotide concentrations during continuation therapy of acute lymphoblastic leukemia with mercaptopurine. // *J. Leukemia*, 2002, v.16, p.209-212.
  48. Giverhaug T., Loennechen T., Aarbakke J. Increased concentrations of methylated 6-mercaptopurine metabolites and 6-thioguanine nucleotides in human leukemic cells in vitro by methotrexate. // *J. Biochem. Pharmacol.*, 1998, v.55, p.1641-1646.
  49. Rivard G., Infante-Rivard C., Dresse M. et al. Circadian time-dependent response of childhood lymphoblastic leukemia to chemotherapy: a long-term follow-up study of survival. // *J. Chronobiol. Int.*, 1993, v.10, p.201-204.
  50. Lonsdale D., Gehan E., Fernbach D. et al. Interrupted vs. continued maintenance therapy in childhood acute leukemia. *J. Cancer*, 1975, v.36, p.341-352.
  51. Frei E., Karon M., Levin R.H. et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. // *J. Blood*, 1965, v.26, p.642-656.
  52. Kamps W., Veerman A., van Wering E. et al. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991 // *J. Leukemia*, 2000, v.14, p.2240-2246.
  53. Maloney K., Shuster J., Murphy S. et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994 // *J. Leukemia*, 2000, v.14, p.2276-2285.
  54. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M. et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster // *J. Leukemia*, 2000, v.4, p.2205-2222.
  55. Conter V., Aricò M., Basso G. et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Leukemia*, 2010, v.24, p.255-264.
  56. Conter V., Aricò M., Valsecchi M. et al. Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica // J. Haematologica.*, 1998, v.83, p.791-799.
  57. Aricò M., Valsecchi M., Rizzari C. et al. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.*, 2008, v.26, p.283-289.
  58. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86 // *J. Blood*, 1994, v.84, p.3122-3133.
  59. Gaynon P., Trigg M., Heerema N. et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995 // *J. Leukemia*, 2000, v.14, p.2223-2233.
  60. Escherich G., Horstmann M., Zimmermann M. et al. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97 // *J. Leukemia*, 2010, v.24, p.298-308.
  61. Schorin M., Blattner S., Gelber R. et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01 // *J. Clin. Oncol.*, 1994, v.12, p.740-747.
  62. Schmiegelow K., Forestier E., Hellebostad M. et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Leukemia*, 2010, v.24, p.345-354.
  63. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G. et al., International BFM Study Group (I-BFM-SG). Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. // *J. Leukemia*, 2008, v.22, p.771-782.

# AZƏRBAYCANDA 100 ONKOLOJİ XƏSTƏNİN İLK FDG PET-KT MÜAYİNƏ NƏTİCƏLƏRİ

*C.Ə.Əliyev, S.E. Rəhimzadə, E.L.Mehdi, F.Ə.Novruzov*  
*Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## FIRST 18-FDG PET/CT SCAN RESULTS OF 100 CANCER PATIENTS FROM AZERBAIJAN REPUBLIC

*J.Aliyev, S. Rehimzade, E. Mehdi, F. Novruzov*

On 15 April 2016 with the participation of general director of the National Centre of Oncology, academician Jamil Aliyev and the vice president of the International Atomic Energy Agency Mr. Dazhu Yang made an opening ceremony the Department of Nuclear Medicine, based on National Centre of Oncology of the Ministry of Health of Azerbaijan Republic.

Our purpose is the increasing the capacity of fighting cancer, cancer treatments and improve the early diagnosis of cancer in our country. Nuclear Medicine Centre established in the country, will be a landmark in fighting against cancer. The PET/CT equipment which is installed at Nuclear Medicine Department having an important role in early diagnosis and treatment planning of cancer, as well as in assessing the effectiveness of the therapy. In this article, we present the results of the first 100 FDG PET/CT imaging of patients suffering from cancer in Azerbaijan.

**Key words:** FDG, PET/CT, cancer, Nuclear Medicine, contrast-enhanced PET

15 aprel 2016-cı il tarixində ilk dəfə olaraq Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində mərkəzin baş direktoru, akademik Cəmil Əliyev və Atom Enerjisi üzrə Beynəlxalq Agentliyin vitse prezidenti cənab Dazhu Yang-ın iştirakı ilə Nüvə Təbabəti şöbəsinin açılışı olmuşdur. Ölkəmizin onkoloji xəstəliklərlə mübarizə potensialının artırılması, xərçəngin müalicə və diaqnostikasının daha da təkmilləşdirilməsi əsas məqsədimizdir. Ölkəmizdə Nüvə Təbabəti Mərkəzinin açılıb istifadəyə verilməsi isə xərçənglə mübarizə sahəsində mühim mərhələ oldu. Nüvə Təbabəti Mərkəzində onkoloji xəstəliklərin erkən diaqnostika və müalicəsinin planlanmasında, eləcə də aparılan müalicənin effektivliyinin dəyərləndirilməsində mühim əhəmiyyətə malik olan PET/KT avadanlığı əhalinin istifadəsinə verilmişdir. Bu məqalədə ölkəmizdə onkoloji xəstəliklərdən əziyyət çəkən ilk 100 xəstənin FDG PET/KT müayinə nəticələrini sizlərə təqdim etməklə, onkoloji xəstəliklərin diaqnostika və müalicəsində PET/KT-nin əhəmiyyətindən bəhs edəcəyik.

### **18-FDG Pozitron Emissiya Tomografiya/ Kompüterli Tomografiya (PET-KT)**

Onkoloji xəstəliklərin diaqnostikasında, mərhələləndirilməsi, təqibi və aparılan müalicəyə cavabın dəyərləndirilməsində istifadə olunan, bütün bədənin anatomik və metabolik vəziyyəti haqqında məlumat əldə etməyə imkan verən müasir diaqnostik avadanlıqdır. PET-KT cihazı iki fərqli qurğunun birləşməsindən əmələ gəlib. PET hüceyrələrin funksiyası və metabolizması haqqında, KT isə orqanların anatomiyası haqqında detallı məlumatlar verərək xəstəliklərin diaqnostikasına köməklik göstərir. Bu müayinə metodu, bir çox

xəstəliklərdə hələ diqqəti çəkən anatomik dəyişikliklər meydana gəlməmişdən əvvəl xəstəliyin əmələ gətirdiyi metabolik dəyişikliyi göstərərək xəstəliklərə erkən və dəqiq diaqnoz qoyulmasına imkan verir. Əlavə olaraq PET-KT cihazı ilə bütün bədəni müayinə edə bilmə imkanı sayəsində xəstəliyin bütün bədəndə yayılma səviyyəsini də aşkar edərək aparılacaq müalicə üçün böyük üstünlük əldə edilmiş olur. PET/KT müayinəsində ən çox tətbiq edilən radiofarmasevtik maddə 18 F-flüor-dezoksiglükozadır (18F-FDG).

FDG-nin hüceyrələrdə toplanma mexanizması qlükoza metabolizmasına çox bənzərdir. FDG radioaktiv şəkər olaraq da tərif edilə bilər. Bir qlükoza analoqu olan dezoksiglükozanın radioaktiv komponent olan 18F ilə işarələnmiş formasıdır. FDG sintezinin digər radiofarmasevtik dərman vasitələrinə nisbətə asanlıqı, uzun yarımparçalanma müddəti (2 saata yaxın) və asan məmimsənələn toplanma mexanizması səbəbiylə onkologiyada geniş olaraq istifadə edilən bir radiofarmasevtik dərman vasitəsidir. Bədxassəli hüceyrələrdə normal hüceyrələrlə müqayisədə ümumi olaraq artmış qlükoza metabolizmaları mövcuddur. Bu səbəblə artmış qlükolitik fəaliyyət göstərirlər. Qlükoza metabolizma sürətindəki bu artışı, təkcə şüşin sürətlənmiş böyüməsi ilə əlaqəli olmayıb, eyni zamanda bəd xassəli transformasiya və membranların qlükoza daşıma qabiliyyətinin artması ilə də əlaqədardır. Transformasiyaya məruz qalan hüceyrələrin səthlərində funksional qlükoza daşıyıcıları («transporter»ləri) sayında əhəmiyyətli dərəcədə artma izlənilir. Bu demək olar ki bütün mitogenlər və hüceyrəvi onkogenlər qlükoza transportunu fəallaşdırır [1]. FDG, qlükozaya bənzər metabolizmaya məruz qaldığından,

bir hüceyrəyə qlükoza daşıyan proteinlər vasitəsi ilə girdiyi zaman heksokinaza fermenti üçün qlükoza ilə rəqabətə girir və eyni qlükoza kimi fosforlaşır. Ancaq hüceyrə daxilində FDG-6-fosfataza fermenti olmadığından 18-FDG hüceyrə daxilində həbs olunur. Bəd xassəli hüceyrələrdə FDG toplanması, bir şiş hüceyrəsinin qlükoza daşımının artan bir formada bürüzə verməsi və qlükoliz aktivliyinin artması nəticəsində meydana gəlir.

**Material və metodlar:** Tədqiqat kontingentinə 2016-cı il Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin Nüvə Təbabətəti Şöbəsinin onkoloji xəstəlik diaqnozu qoyulmuş xəstələrdən FDG PET/KT müayinəsi olan toplam 100 xəstəyə aid xəstəlik tarixləri və müvafiq qeydlər tədqiq edilmişdir. Xəstələrin 61-i qadın, 39-u kişi cinsinə mənsub olub, median dəyəri 54 (yaş aralığı 8-79) olaraq qeyd edilmişdir.

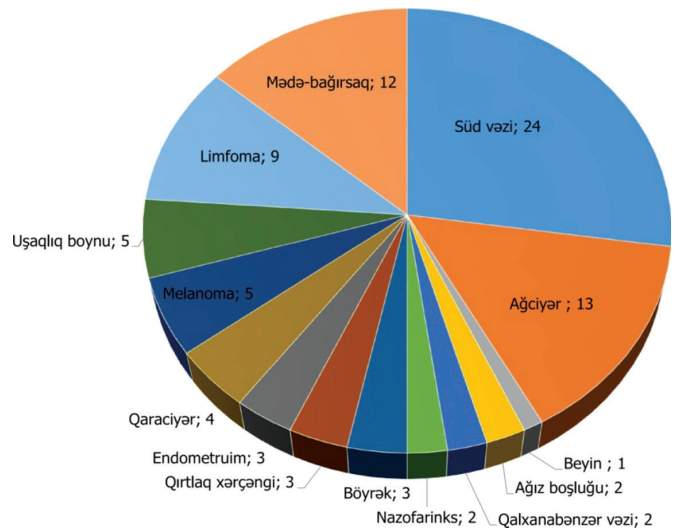
PET-KT çəkimləri 370 MBq FDG intravenoz inyeksiyasından təqribən 63 dəq sonra trifazik IV kontrastlı (Ultravist® 300mg I/mL, 100 ml) və standart bütün bədən görüntüləməsi Siemens Biograph mCT-S40 PET/KT cihazında həyata keçirilmiş və görüntülər transaksial, koronal və sagittal kəsiklər əldə edilərək qiymətləndirilmişdir. Standart olaraq, bütün xəstələrdə tək yataq vəziyyətində bütün bədən (3 dəq/yataq pozisiyası, 70 cm FOV) üç ölçülü (3D) akkuzisiya edilmişdir. Standart OSEM iterativ rekonstruksiya (14 subset, 2 iterasiya) ilə 3.5 mm kəsik qalınlığında görüntülər əldə edilmişdir. Kompüter tomoqrafiya müayinələrinin texniki xüsusiyyətləri 120Kv, dinamik mAs, kollimator qalınlığı 0.6 mm, pitch 0.8 olmuşdur. Kəsiklər 2-3 mm qalınlıqlarda multiplanar rekonstruksiya edilərək dəyərləndirilmişdir.

**Xəstə qruplarının klinik xarakteristikası:** Mərkəzimizə müraciət edən xəstələrin 24-də süd vəzi xərçəngi, 13-də ağciyər xərçəngi (biri kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi diaqnozu), 9-unda limfoma (6-sı Qeyri Hodckin Limfoma, 3-ü Hodckin limfoma), 7 yoğun bağırsağ xərçəngi, 5 mədə xərçəngi, 5 melanoma, 3 renal hüceyrəli xərçəng, 3 qırtlaq xərçəngi, 4 qaraciyərin birincili xərçəngi (3 HCC, 1 xolangiosellulyar xərçəng), 1 beyin qlial xərçəng, 2 ağız boşluğu xərçəngi, 2 nazofarinks xərçəngi, 2 tiroid xərçəngi, 5 uşaqlıq boynu xərçəngi, 3 endometriyum xərçəngi, 2 yumurtalıq xərçəngi, 1 testis xərçəngi və 1 primitiv neyroektodermal törəmə (PNET) olmuşdur (Diaqram 1).

**Nəticələr və onların müzakirəsi:** Müayinələrdən 66-sı müalicə sonrası kontrol, 7-si ilkin mənşəyin araşdırılması, 27-si isə ilkin xəstəliyin mərhələləndirilməsi məqsədi ilə çəkilmişdir.

Kontrol müayinələrin 29-da (44%) ilkin xəstəliyin remissiyası və ya müalicəyə müsbət cavab, 37-sində (56%) ilkin xəstəliyin residivi aşkar olunmuşdur.

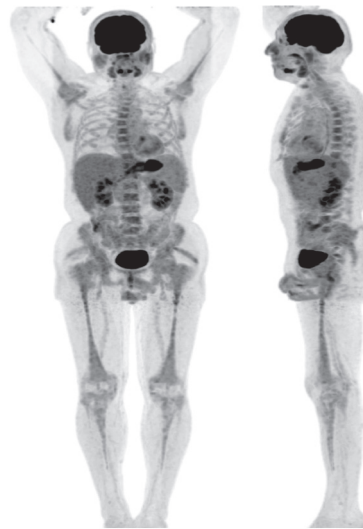
Kontrol müayinələrin 17-i (26%) əvvəlki PET müayinəsi ilə müqayisəli aparılmışdır. 4-ündə (23%) remissiya müşahidə olunmuşdur. Xəstənin əvvəlki PET/KT müayinəsi ilə müqayisəli raportların yazılması 12



(70%) müayinənin yekun nəticəsini dəyişdirmişdir.

İlkin mənşəyin araşdırılması məqsədi ilə mərkəzimizdə çəkilən bütün müayinələrin səbəbi aydınlaşdırılmış və ya diaqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün istiqamət verilmişdir. Səbəbi bilinməyən qızdırmanın mənşəyinin aşkarlanması üçün mərkəzimizə müraciət edən iki xəstənin birinə xarakterik hilar limfa düyünü tutulması ilə sarkoidoz diaqnozu qoyulmuşdur. Digərində isə yayılmış sümük iliği tutulması aşkarlanmış, sümük iliği biopsiyası və qanın laboratoriya nəticəsi olaraq Parvovirus B19 infeksiyası aşkarlanmışdır (şəkil 1).

Mərhələləndirmə məqsədi ilə çəkilən müayinələrin



**Şəkil 1.** 5 aydır səbəbi bilinməyən hərərəti olan 55 yaşlı kişi xəstə. Ön-arxa və yan proyeksiyada bütün bədən 18F-FDG PET MIP (maximum intensity projection) görüntülərində hematopoez nəticəsi olaraq aksial və appendikulyar skeletdə bütün sümük iliğində diffuz artmış ( $SUV_{max}=2.4$ ) FDG toplanması fonunda hər hansı ocaq müşahidə olunmamışdır.

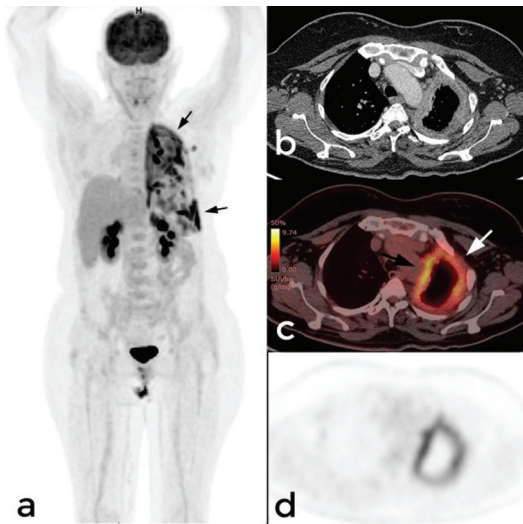
19-unda (70%) başlanğıc mərhələdən yüksək diaqnoz qoyulmuşdur. Bunlardan 13-ü (68%) limfa düyünlərinə metastaz (N mərhələləndirmə), 8-ində (42%) uzaq metastaz (M mərhələləndirmə) aşkarlanmışdır.

Mərkəzimizə xərçəng şübhəsi ilə müraciət edən 3

xəstədə bəd xassəli ocaq aşkarlanmamışdır. Bunlardan biri ağciyərin KT müayinəsində solitar ağciyər düyünü aşkarlanmış və bu düyünün metabolik xarakterizasiyası məqsədlə çəkilən PET/KT müayinəsində şübhəli düyünün metabolik olaraq aktiv olmadığı müşahidə olunmuşdur. Digər xəstə isə xarici mərkəzdə çəkilən abdominal MRT müayinəsilə metastatik qaraciyər xərçəngi şübhəsi və anamnezində səbəbi bilinməyən hərərətə aşkarlanması məqsədlə mərkəzimizə müraciət etmişdir. Müayinə nəticəsində xəstədə qaraciyərdə qranulomatoz iltihab lehinə dəyərləndirilən çox saylı hipermetabolik ocaqlar aşkarlanaraq brüselloma diaqnozu qoyulmuşdur. Brüselyoz xəstəliyinin son diaqnozu isə kliniki və laboratoriya nəticələrində öz təsdiqini tapmışdır.

Ağciyərdə malign plevral effuziya səbəbiylə mərkəzə müraciət olunan xəstəyə ilkin ocağın aşkarlanması məqsədlə çəkilən PET/KT müayinəsində hemitoraksın kostal, mediastinal və diafraqmatik plevral səthlərində malign xarakterli və yüksək hipermetabolik qalınlaşmalar malign plevral mezotelioma lehinə qiymətləndirilmişdir (şəx 2).

Mərkəzimizdə aparılan KT müayinələrinin trifazik



**Şəkil 2.** 51 yaşlı qadın xəstədə malign plevral effuziyanın ilkin mənşəyini araşdırılması məqsədi ilə bütün bədən 18F-FDG PET/KT müayinəsinin MIP (a), torakal nahiyədən keçən KT (b), fuziya (c) və aksial PET (d) görüntülərində mezotelioma üçün xarakterik bütün plevra səthlərindəki qalınlaşmalarda (oxlar) yüksək ( $SUV_{max} = 9,55$ ) metabolik aktivlik göstərilmişdir.

kontrastlı olması qaraciyər ocaqları kimi FDG toplanması göstərməyən və ya zəif toplanma göstərən ocaqların əlavə radioloji məlumat ilə birlikdə dəyərləndirilməsi diaqnozun daha dəqiq qoyulmasına faydası olmuşdur. Araşdırma göstərir ki, standart PET/KT müayinəsinin diaqnostik həssaslığı 92.79% olduğu halda kontrastlı PET/KT müayinəsininki 98.2% olmuşdur [2].

PET/KT müayinəsinin onkoloji xəstəliklərin ilkin mənşəyinin araşdırılmasında, residivlərinin aşkarlanmasında, müalicəyə cavabın dəyərləndirilməsində və mərhələndirilməsindəki rolu bu yöndə aparılan araşdır-

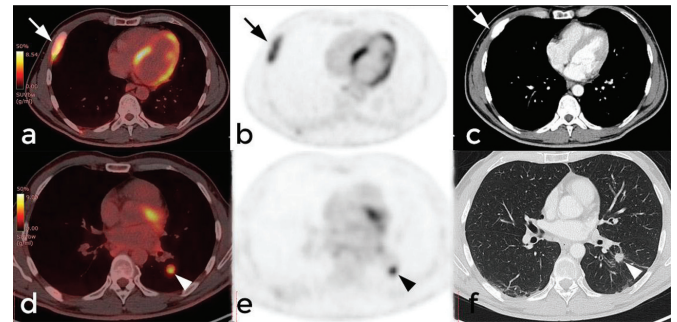
maların sayı artdıqca böyüməkdədir [3].

**Baş-boyun şişləri:** Bizim mərkəzdə baş boyun şişi diaqnozu ilə PET/KT müayinəsindən keçən 11 xəstədən 3-ü qırtlaq xərçəngi, 1-i beynin qlial xərçəngi, 2-si ağız boşluğu xərçəngi, 2 nazofarinks xərçəngi və 2 tiroid xərçəngi olmuşdur. 18F-FDG PET/KT-nin baş-boyun xərçənginin həm diaqnostikasında, həm də müalicə sonrası dəyərləndirmədə rolu böyükdür. KT ilə müqayisədə PET/KT müayinəsi ilə 14-57% xəstələrdə törəmələrin TNM klassifikasiyanı və erkən mərhələndirilməsini dəyişdirmişdir.

**Ağciyər xərçəngi:** Mərkəzə müraciət edən 13 ağciyər xərçəngindən 6-sı kontrol müayinə, bunun da 3-ündə (50%) ilkin xəstəliyin progressiyası müşahidə olunmuşdur. Kişi:qadın nisbəti 10:3, ortalama yaş 56 olmuşdur. Ağciyər xərçəngi olan xəstələrin çoxu adətən xəstəliyin gecikmiş mərhələlərində müraciət etməsi (şəx 3), limfa düyünlərin qiymətləndirilməsində PET/KT müayinəsinin yüksək həssaslıq və spesifikliyə sahib olması məhz bu xərçəng növünün mərhələndirilməsində PET/KT müayinəsinin faydalılığını önə çəkir [5]. Nodal dəyərləndirmədə adi KT müayinəsinin həssaslıq və spesifikliyi aşağı olduğundan xüsusən qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçənginin mərhələndirilməsində PET/KT tövsiyyə olunur. Bu xəstələrdə 52% hallarda gərəksiz əməliyyatların qarşısını alınmışdır [4].

Mərkəzimizdə mərhələndirmə məqsədi ilə çəkilən 7 müayinənin 6-sında ilkin xəstəliyin mərhələsi gözlənilən əksi olaraq yüksək çıxmışdır.

**Süd vəzi xərçəngi:** Süd vəzi diaqnozu ilə PET/

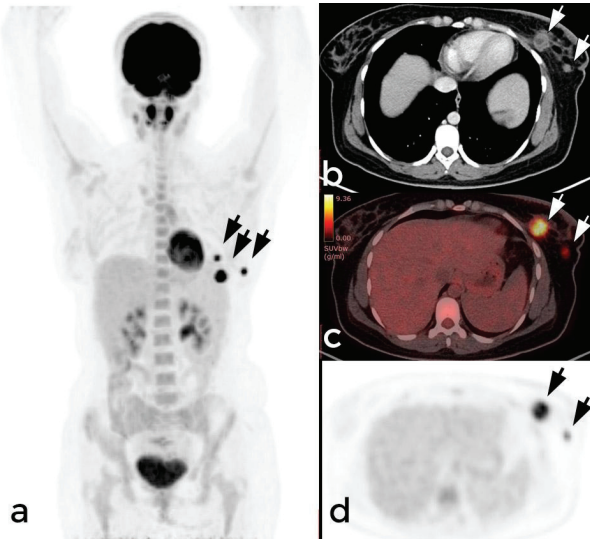


**Şəkil 3.** Sağ qabırğa ağrısı şikayəti olan 44 yaşlı kişi xəstədə çəkilən 18-FDG PET/KT müayinəsində sol ağciyərdə 1.3 cm ölçülü hipermetabolik ( $SUV_{max}=7.2$ ) ocaq (qısa oxlar) və sağ 5-ci qabırğa cisimində hipermetabolik sklerotik metastatik ocaq (uzun oxlar) aşkarlanmışdır.

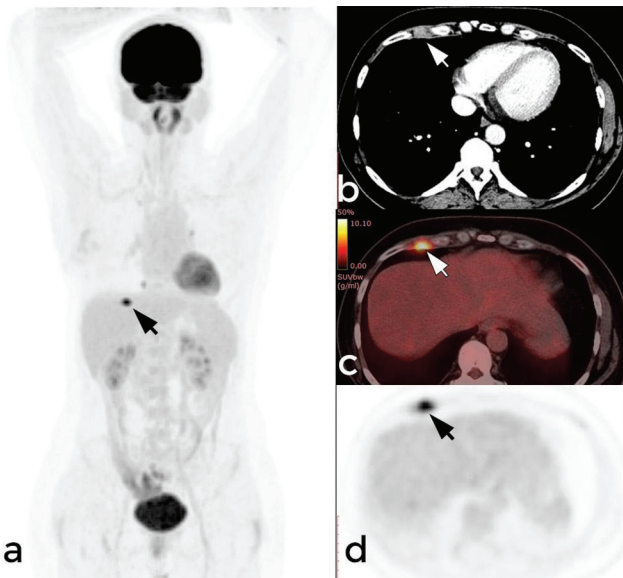
KT müayinəsindən keçən 24 xəstədən 22-si müalicə sonrası kontrol, 2-si isə mərhələndirmə məqsədi ilə müayinə olunmuşdur. Ortalama yaş 50 olmuşdur. Süd vəzi xərçənginin diaqnostikasında PET/KT geniş istifadə olunmasa da mərhələndirmə və müalicə sonrası residivlərin aşkarlanmasında rolu əvəzsizdir (şəx 4 və 5) [6]. Mərkəzimizdə çəkilən xəstələrin 10-unda (45%) xəstəlik müalicəyə cavab verərək stabil qalmışdır. 54 yaşlı xəstədə digər instrumental müayinə nəticələrinə görə sümük metastazı şübhəsi ilə xəstəliyin yenidən mərhələndirilməsi məqsədi ilə çəkilən PET/

KT müayinəsində sümükdə aşkar olunan şübhəli ocağın patoloji FDG toplanması göstərmədiyi və sümüyün xoş xassəli törəməsi olduğu qənaətinə gəlinərək xəstəliyin mərhələsi və müvafiq müalicə taktikası da dəyişmişdir.

**Ginekoloji xərçənglər:** Ginekoloji xərçəng di-



**Şəkil 4.** İki il əvvəl sol süd vəzi duktalkarsinoma diaqnozu ilə sektoral rezeksiya olunan 29 yaşlı xəstənin kontrol PET/KT müayinəsində sol süd vəzində 3 ədəd yüksək ( $SUV_{max}=10.6$ ) hipermetabolik ocaqlar (oxlar) ilkin xəstəliyin residivi lehinə qiymətləndirilmişdir. Halbuki, xəstənin 3 ay əvvəlki laboratoriya və USM müayinəsində şübhəli əlamət qeyd olunmamışdır.



**Şəkil 5.** Sağ süd vəzi Cr diaqnozlu, müalicə sonrası təqiblərdə CA:15-3 yüksəlmə müşahidə olunan xəstənin sağ 5-6 qabırğaarası sahədə yüksək ( $SUV_{max}=10.9$ ) hipermetabolik ocaq (oxlar) ilkin xəstəliyin residivi lehinə qiymətləndirilmişdir. Halbuki, xəstənin digər instrumental müayinələrində patoloji ocaq aşkar olunmamışdır.

aqnozu ilə PET/KT müayinəsindən keçən 10 xəstədən (5 uşaqlıq boynu xərçəngi, 3 endometriyum xərçəngi, 2 yumurtalıq xərçəngi) 5-i mərhələləndirmə məqsədi ilə, 5-i müalicə sonrası kontrol müayinə məqsədi ilə PET/KT müayinəsindən keçmişdir. Ortalama yaşı 54 ol-

muşdur. Aparılan elmi tədqiqatın nəticəsinə görə PET/KT müayinəsi uşaqlıq boynu xərçənginin 18%-nin müalicə planlanmasına təsir edir [7]. Müalicəyə cavabın dəyərləndirilməsi məqsədilə çəkilən xəstələrin hamısında xəstəliyin residivi, mərhələləndirmədə məqsədilə aparılan PET müayinəsində isə 4 xəstədə uzaq limfa düyünü tutulumu aşkarlanmışdır.

#### **Qastrointestinal və hepatobiliyar sistem şişləri:**

Qastrointestinal sistem şişləri diaqnozu ilə PET/KT müayinəsindən keçən 16 xəstədən 7-si yoğun bağırsağ xərçəngi, 5-i mədə xərçəngi, 4-ü isə qaraciyərin birincili xərçəngi olmuşdur. Ortalama yaş qrupu 56 olan xəstələrin 6-sı mərhələləndirmə məqsədi ilə, 9-u müalicə sonrası kontrol müayinə məqsədi ilə PET/KT müayinəsindən keçmişdir. Intraabdominal və ekstra hepatic kolorektal residivlərin aşkarlanmasında  $^{18}F$ -FDG PET/KT-nin həssaslığı 88%; spesifikliyi 94%-dir. Ekstra abdominal və ya hepatic residivlərin aşkarlanmasında həssaslığı 95%; spesifikliyi 100%-dir [8]. Mərkəzimizdə icra olunan həm müalicə sonrası dəyərləndirmə həm də remis-siya müddətindəki kontrol müayinələrin 4-ündə residiv aşkarlanmışdır. 60 yaşlı süd vəzi diaqnozu olan xəstədə irəliləmiş mərhələli sinxron kor bağırsağ törəməsi aşkarlanmışdır. Endoskopik müayinə nəticəsində diaqnoz təsdiq olunmuşdur.

#### **Limfomalar:**

Limfoma diaqnozu ilə PET/KT müayinəsindən keçən 9 limfoma xəstəsindən 6-sı Qeyri-Hodckin Limfoma, 3-ü Hodckin limfoma olmuşdur.  $^{18}F$ -FDG PET/KT müayinəsi Hodckin limfoma və yüksək diferensasiya dərəcəli Qeyri-Hodckin limfoma xəstələrinin mərhələləndirilməsində, aparılan müalicənin effektivliyinin dəyərləndirilməsində və müalicədən sonra yenidən mərhələləndirmədə dünyada qəbul edilmiş standart müayinədir [9]. Qeyri-Hodckin limfomalı xəstələrin 2-si süd vəzinin Burkitt limfoması diaqnozu olan xəstələr olmuşdur.

#### **Qeyri-onkoloji yanaşı diaqnozlar:**

Xəstələrin əsas diaqnozu ilə yanaşı digər müayinə metodlarında bildirilməyən yanaşı diaqnozlar bəzən xəstənin əsas şikayəti olmuşdur. Sağ diz ağrısı şikayəti olan 51 yaşlı qeyri-Hodckin limfoma diaqnozlu qadın xəstəyə sağ lumbar kələfin neyrolimfomatosis diaqnozu qoyulmuşdur. 63 yaşlı qırtlaq xərçəngi diaqnozu olan kişi xəstənin sağ qolunda hərəkət məhdudluğu və güclü ağrı şikayətinin səbəbi PET/KT müayinəsi zamanı sağ sefəlik venanın flebiti olduğu aşkarlanmışdır. 65 yaşlı mədə adenokarsinoma diaqnozu ilə 3 ay əvvəl əməliyyat olunmuş xəstədə artan LDH və Ca19-9 markerlərinin səbəbi mədəaltı vəzinin xoş xassəli patologiyası olan "ayrılmış" nekrotik sahəsi (walled-offnecrosis) olduğu aşkarlanmışdır.

Onkoloji remissiya dövründə olan xəstələrin kontrol müayinələrində aşkarlanan şübhəli əlamətlər hər zaman residiv lehinə nəticələnmemişdir. Misal üçün, 67 yaşlı süd vəzi duktalkarsinoma diaqnozu olan xəstənin kontrol müayinəsi zamanı aşkarlanan şübhəli suprakla-



vikulyar törəmənin post-tiroidektomiya sonrası residual hipertrofik qalxanabənzər vəzi parenximası olduğu aşkarlanmışdır.

**Yekun:** Nəticə olaraq PET/KT müayinəsi onkoloji xəstəliklərin erkən diaqnostikasında və müalicəsinin planlaşdırılmasında çox əhəmiyyətlidir. FDG PET/KT ilə icra olunan funksional müayinə digər müayinə metodlarına əlavə və əhəmiyyətli məlumatlar verə bilər. Xüsusilə PET/KT müayinəsində intravenoz kontrast maddə istifadəsi, ocaqların lokalizasiya və xüsusiyyətləri haqqında daha doğru məlumatların əldə olunmasını təmin edir. Zəif fəza rezolyusiyası səbəbiylə törəmələrin T və N mərhələləndirilməsində məhdud məlumat əldə olunmasına baxmayaraq, xüsusilə radikal cərrahiyyə planlanan xəstələrdə uzaq metastatik ocaqların və digər sistemik xəstəliklərin inkar edilməsi üçün PET/KT müayinəsi tövsiyə edilməlidir. İlk mənşəyin araşdırılması və səbəbi bilinməyən qızdırmanın mənşəyinin aşkarlanması məqsədi ilə mərkəzimizdə çəkilən bütün patologiyaların səbəbi aydınlaşdırılmış və ya diaqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün istiqamət verilmişdir.

Nüvə Təbabəti Mərkəzində tədqiqatların aparılmasında göstərdikləri dəstəyə görə Milli Onkoloji Mərkəzin idarə heyətinə, həkim kollektivinə və Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondu-na, dərin minnətdarlığımızı bildiririk. Bu iş Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə yardımı ilə yerinə yetirilmişdir (Qrant № EİF-2014-9(24)-KETPL-14/13/3).

**Açar sözlər:** FDG, PET/KT, nüvə təbabəti, kontrastlı PET/KT

## ƏDƏBİYYAT

1. Nishioka T, Oda Y, Seino Y, et al. Distribution of the glucose transporters in human brain tumors. // *Cancer Res* 1992, v.52, p. 3972-3979.
2. Morbelli S, Conzi R, Campus C, et al. Contrast-enhanced [18 F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in clinical oncology: tumor-, site-, and question-based comparison with standard positron emission tomography/computed tomography. // *Cancer Imaging*. 2014 Apr 22;14:10.
3. Zhu A, Lee D, Shim H. Metabolic PET Imaging in Cancer Detection and Therapy Response. // *Seminars in oncology*. 2011, v. 38, p. 55-69.
4. Ferreira D, Oliveira A, Barroso A, et al. Positron emission tomography: indications in lung cancer - prospective experience of a department. // *Rev Port Pneumol*. 2007, v. 13, p.35-51.
5. DelaCruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. // *Clinics in chest medicine*. 2011, v.32:10.1016/j.ccm.2011.09.001.
6. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. // *Semin Nucl Med*. 2005, v.3, p. 84-99..
7. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, et al. Usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. // *Gynecol Oncol*. 2003, v. 9, p.73-76.
8. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006, v.33, p.779-84.
9. Dhanapathi H, Kumar R. F-18 FDG PET/PET-CT in the management of lymphoma. // *Indian J Med Pediatr Oncol*.2007, v. 28, p.17-23

# BAŞ VƏ BOYUN NAHIYƏSİ BƏD XASSƏLİ ŞİŞLƏRİNİN ŞÜA MÜALİCƏSİNİN ƏSAS PROGNOZİK GÖSTƏRİCİLƏRDƏN ASILI OLARAQ EFEKTİVLİYİ

*İ.H.İsayev, R.R. Qaziyeva, A.T.Əliyev, K.İ.Kazimov, N.H.Quliyeva,  
N.M.Əsgərov, Z.M. Həsənova, S.Y.Əliyeva.  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## THE EFFECTIVENESS OF RADIATION THERAPY IN HEAD AND NECK MALIGNANT TUMORS DEPENDING ON MAIN PROGNOSTIC PARAMETERS

*H.Isayev, R.Gaziyeva, A.Aliyev, K.Kazimov,  
N.Kuliyeva, N.Askerov, Z.Hasanova, S.Aliyeva*

The results of the study revealed that the concomitant chemoradiation the most effective treatment method of patients with head&neck malignant tumors. The application of this methodology has allowed to achieve regression in 303 patients. There was a complete regression in the 127 patients treated with hyperfractionated radiation therapy alone. During the observation period (4-46 months), 275 patients died, 47 of them lived less than 1 year, 89 people - less than 2 years, 139 people lived less than 3 years. The average lifespan was 25.3 months (11-35 months). It should be noted that reactions and toxicity developed during the course of radiotherapy were eliminated with symptomatic treatment and all patients have completed radiation therapy. Thus, the results of the research show that the chemotherapy in patients with head and neck cancers increases the effectiveness of radiation therapy. It is important to bring this method in wide practical using.

**Key words:** chemoradiotherapy, IMRT, tumors of the head and neck

**Mövzunun aktuallığı.** Baş və boyun nahiyəsinin bəd xassəli şişləri ağız boşluğu, burun və burun cibləri, udlaq, qırtlaq, tüpürcək vəzilərindən inkişaf edən onkoloji patologiyaları əhatə edir. Bu şişlər Avropa və ABŞ-da bütün onkoloji xəstəliklərin 3-5%, ancaq bəzi ölkələrdə, məsələn Hindistanda 25-30% təşkil edir [1,4]. Ferlay J. et al (2004) göstərir ki, hər il dünyada 675,000 insanda baş və boyun nahiyəsinin bəd xassəli şişlərinə rast gəlir. Bu xəstələrin ancaq 25-30%-da proses ilkin mərhələlərdə təyin edilir, digər xəstələrdə isə xəstəliyin yerli və uzaq yayılmış mərhələləri aşkar edilir [2,4]. Baş və boyun nahiyəsi şişlərinin müalicəsində cərrahi, şüa və dərman müalicə metodları multimodal terapiyanın komponentləri kimi istifadə edilir. Son 15-20 illərə qədər bu şişlərin müalicəsində ilk mərhələdə cərrahi, sonra isə adyuvant radioterapiyadan istifadə edilirdi. Ancaq baş-boyun nahiyəsində aparılan radikal cərrahi müdaxilədən sonra xəstələrdə yaranan ağır kosmetik və funksional dəyişikliklər onların şikəstliyi ilə nəticələnir və həyatlarının keyfiyyət göstəricisi, nəticədə sosial statusu zəifləyir [3]. Məhz bu səbəbdən və eyni zamanda şüa, kimyaterapiyanın inkişafı baş-boyun şişlərində son on ildə neoadyuvant konservativ müalicədən istifadəyə daha çox üstünlük verilməsinə imkan vermişdir [3,5,7]. Şüa müalicəsində 3 ölçülü konformal metodikanın praktikaya tətbiqi ionlaşdırıcı şüa enerjisinin patoloji prosesdə maksimum, ətraf normal toxumalarda isə minimum cəmlənməsinə imkan ver-

miş, nəticədə müalicə prosesində və sonra yaranan şüa fəsadlarının xeyli azalması, terapevtik effektin isə xeyli yüksəlməsinə imkan yaranmışdır [6]. Eyni zamanda klassik rejimdə standart fraksiyalarla həyata keçirilən şüa müalicəsi ilə müqayisədə sürətləndirilmiş hiperfraksiyalı şüa müalicəsinin daha yüksək effektivliyi təyin edilmişdir. Digər tərəfdən şiş əleyhinə yeni, yüksək effektiv preparatların klinikaya tətbiqi və bu preparatlardan bir neçəsinin, o cümlədən sisplatin (postradiation zədələnmələrdən hüceyrələrin bərpasını zəiflədir) və 5 fluorurasil (hüceyrələrin radiohəssas M fazasında toplanması) preparatlarının radiosensibilizəedici effektinin aşkar edilməsi kompleks şüa-, kimyaterapiyadan (tumorolitik yox, aşağı radiosensibilizəedici dozalarda) baş-boyun şişlərində geniş istifadə etməyə imkan yaratmışdır və hal-hazırda bu metodika qızıl standart kimi qiymətləndirilir.

**Tədqiqatın məqsədi:** Baş və boyun nahiyəsi orqanlarının bəd xassəli şişlərində sürətləndirilmiş hiperfraksiya rejimində şüa müalicəsi təklikdə və sisplatin, 5 fluorurasilə birlikdə istifadə etməklə xəstələr üçün daha effektiv müalicə taktikasının hazırlanması idi.

**Tədqiqatın materialı və istifadə edilən metodlar.** Elmi-tədqiqat işə baş və boyun nahiyəsinin bəd xassəli şişi diaqnozu qoyulmuş xəstələr daxil edilmişdir. Əsas lokalizasiyalar:

- Ağız boşluğu (alveolyar çıxıntı, damaq və digərləri) nahiyəsinin bəd xassəli şişləri;

- Alt dodaq xərçəngi;
- Burun və burun ciblərinin bəd xassəli şişləri;
- Udlağın (burun-, ağız-, qırtlaqudluq) bəd xassəli şişləri;
- Qırtlaq xərçəngi;
- Tüpürcək vəzilərinin bəd xassəli şişləri.

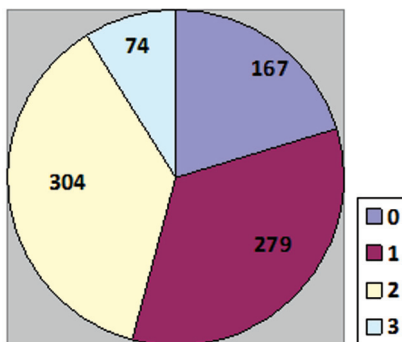
**Klinik materialın xarakteristikası.** Elmi-tədqiqat işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkoloji Mərkəzin şüa terapiyası şöbəsində 01.01.2010 – 20.12.2015-ci illərdə müalicədə olmuş 824 baş və boyun nahiyəsi orqanlarının bəd xassəli şişləri təyin edilmiş xəstələrin müayinə və müalicələrinin nəticələrinin təhlili nəticəsində həyata keçirilmişdir. Klinik materialın xarak-teristikası (yaş, cins, şəhər-rayon əhalisi) 1-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 1. Klinik materialın xarakteristikası

Yaş qrupu	Xəstələrin sayı	Kişi	Qadın	Şəhər	Rayon
20-30	20 (2,4%)	16	4	8	12
30-40	59 (7,2%)	43	16	22	37
40-50	133 (16,1%)	103	30	55	78
50-60	306 (37,2%)	220	86	114	192
60-70	192 (23,3%)	142	50	77	115
70-dən yuxarı	114 (13,8%)	87	27	26	88
Cəmi	824(100,0%)	611 (74,1%)	213 (25,9%)	302 (36,6%)	522 (63,4%)

Qeyd etmək lazımdır ki, xəstələrdə bədxassəli törəmələrin ilk əlamətlərinin rast gəlməsi və onkoloji klinikaya daxil olmaları arasında təxminən 5-7 ay vaxt keçmişdir. Bu dövrdə onlar daha çox terapevtlər və LOR həkimlərin nəzarəti altında müxtəlif iltihabi proses əleyhinə konservativ müalicə almışlar. İlk dövrdə müalicə nəticəsində (perifokal iltihabın azalması) xəstələrin ümumi vəziyyətində müşahidə edilən nisbi yaxşılaşma onlarda diaqnozun prosesin gec mərhələlərdə qoyulmasının əsas səbəbi kimi qiymətləndirməyə əsas verir.

Qəbul olunmuş xəstələrə qanın kliniki-laborator və biokimyəvi analizi, endoskopik tədqiqatlar (+biopsiya), morfoloji, rentgenoloji, ultrasonoqrafik, elektrokardiografik, KT, MRT müayinələr aparılmışdır.



Şəkil 1. Xəstələrin ÜST/ECOG təsnifatı ilə müalicə önlü ümumi vəziyyətinə görə paylanması.

Şişin lokalizasiyalarına görə: 121 xəstədə (14,6%) - burun-udlaq xərçəngi, 41 xəstədə (4,9%) – ağız-udlaq xərçəngi, 104 xəstədə (12,6%) – qırtlaq-udlaq xərçəngi,

133(16,1%) xəstədə - ağız-boşluğunda, 25(3,1%)-maksilyar sinusda, 11(1,4%)-burun boşluğunda, 23(2,8%) - alt dodaqda, 32(3,9%) tüpürcək vəzində yerləşən bəd xassəli şişlər və 334 (40,6%) xəstədə- qırtlaq xərçəngi (cədvəl 2). 483 nəfərdə (58,6%) – şişin inkişafının ekzofit forması, 211 xəstədə (25,6%) – endofit forması, 130 xəstədə isə (15,8%) – qarışıq forması aşkarlanmışdır. Laringoskopiya zamanı yalnız 78 xəstədə (9,4%) şiş səthinin xoralaşması müəyyən edilmişdir.

Xəstələrin hamısında diaqnoz histoloji təsdiq olunmuşdur. Yüksək differensiasiya dərəcəsi olan yastı hüceyrəli xərçəng - 216 xəstədə (26,2%), orta differensiasiya dərəcəsi olan xərçəng - 265 xəstədə (32,1%), aşağı differensiasiyalı xərçəng isə 198 xəstədə (24,0%) müəyyən edilmişdir (cədvəl 3).

Müayinədən sonra 71 xəstədə (8,6%) xəstəliyin 1-ci mərhələsi, 174 xəstədə (21,1%) - 2-ci mərhələsi müəyyən edilmişdir. Pasiyentlərin əksəriyyətində - 350 nəfərdə (42,5%)- 3-cü mərhələ və 229 xəstədə (27,8%) – 4-cü mərhələ təyin edilmişdir (cədvəl 4).

Müayinədən sonra xəstələrin şüa müalicəsinə hazırlıq planı aparılmışdır. Xəstələr onlara təyin edilmiş müalicədən asılı olaraq, 2 qrupa bölünmüşdür:

**I qrup (381 nəfər)** xəstələrdə şüalanma gündə 2 dəfə 4-6 saat intervalla həftədə 5 dəfə icra olunub. Birdəfəlik mənbə doza 1,5-1,6 Qr, cəmi mənbə doza zədələnmiş sahələr üçün - 65±5 Qr, intakt regional zonalər üçün isə 50-55 Qr təşkil etmişdir.

**II qrupda (443 nəfər)** şüa terapiyası I qrupdakına identik olmuşdur, lakin əlavə olaraq aşağıda göstərilən rejimdə konkurent kimyaterapiya tətbiq edilmişdir: müalicənin 1 həftəsi 4 gün, sonra isə hər həftənin 1 günü xəstələrə 5 fluorasil 500 mq/m2 olmaqla vena daxili yeridilmişdir. Hər həftənin 5 günü isə hipergidratasiya fonunda sisplatin 15-20 mq/m2 vena daxilinə təyin edilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, hər iki qrupa daxil olan xəstələrin kliniki-instrumental müayinələrinin nəticələrində nəzərə çarpacaq fərq olmadığı üçün müqayisəli təhlil aparmaq mümkün olmuşdur.

Müxtəlif metodikalarda aparılmış radikal proqramla keçirilmiş şüa müalicəsinin nəticələri (şişin reqressiya dərəcəsi, xəstələrin 3-illik yaşama göstəticiləri, müalicənin reaksiya və fəsadları və digərləri) statistik yolla təhlil edilmişdir.

**Nəticələr:** Planlaşdırılmış şüa terapiyası kur-

Cədvəl 2. Şişin lokalizasiyasından asılı olaraq xəstələrin sayı

Şişin lokalizasiyası	Xəstələrin sayı
Burun boşluğu	11(1,4%)
Burun-udlaq	121 (14,6%)
Ağız-udlaq	41 (4,9%)
Qırtlaq-udlaq	104 (12,6%)
Ağız boşluğu hissəsində	133 (16,1%)
Qırtlaq hissəsində	334 (40,6%)
Maksilyar sinusun	25 (3,1%)
Tüpürçək vəzisi	32 (3,9%)
Alt dodaq	23 (2,8%)
<b>Cəmi</b>	<b>824 (100,0%)</b>

Cədvəl 3. Morfoloji müayinənin nəticələri

Şişin histologiyası	Xəstələrin sayı
Yüksək differensasiya dərəcəli yastı hüceyrəli xərçəng - G1	216 (26,2%)
Orta differensasiya dərəcəli yastı hüceyrəli xərçəng - G2	265 (32,1%)
Aşağı differensasiya dərəcəli yastı hüceyrəli xərçəng - G3	198 (24,0%)
Differensasiya olunmayan karsinoma	105 (12,7%)
Adenokarsinoma	39 (4,7%)
Sarkoma	4 (0,3%)
<b>Cəmi</b>	<b>824 (100,0%)</b>

Cədvəl 4. Baş və boyun şişləri olan xəstələrin mərhələsindən asılı olaraq qruplara görə bölünməsi

Xəstəliyin mərhələsi	1-ci qrup (n=381)	2-ci qrup (n=443)	Cəmi (n=824)
I	68 – 17,8%	3 – 0,7%	71
II	77 – 20,2%	97 – 21,9%	174
III	109 – 28,6%	241 – 54,4%	350
IV	127 – 33,3%	102 – 23,0%	229

sunu qruplarda bütün xəstələr tam almışlar, onlardan 430 xəstədə (52,1%) şişin tam regressiyası, 237 xəstədə isə (28,8%) – hissəvi regressiya əldə olunmuş-

mışdır ( $p>0,05$ ). Bununla yanaşı, 12 kişidə radioterapiya fonunda prosesin progressivləşməsi təyin edilmişdir.

Baş və boyun xərçəngi olan xəstələrdə müalicə

Cədvəl 5. Baş və boyun xərçəngi olan xəstələrdə müxtəlif metodlarla aparılmış şüa müalicəsinin nəticələri

Şüa müalicəsi metodu	Tam müalicə alanlar	Tam regressiya	Hissəvi regressiya	Stabilizasiya	Progressivləşmə
1 qrup	381	127(29,6%)	119(50,2%)	112(89,6%)	23(71,9%)
2 qrup	443	303(70,4%)	118(49,7%)	13(10,4%)	9(28,1%)
<b>Cəmi</b>	<b>824</b>	<b>430</b>	<b>237</b>	<b>125</b>	<b>32</b>

dur. 125 nəfərdə (15,2%) aparılan müalicənin effekti qeydə alınmamışdır, 32 xəstədə isə (3,9%) xəstəliyin progressivləşməsi müşahidə olunmuşdur (cədvəl 5). Əsas proqnostik göstəricilərdən asılı olaraq qruplarda ayrı-ayrılıqda müalicə nəticələrinin təhlili aşağıdakıları göstərmişdir: pasiyentlərin yaşı və cinsinin radioterapiyanın effektivliyinə təsiri müəyyən olunmamışdır ( $p>0,05$ ), baxmayaraq ki, kişilərdə və 40 yaşından aşağı şəxslərdə bilavasitə nəticələrin yaxşılaşmağa doğru tendensiyası müşahidə olunurdu. Kişilərdə ümumi terapevtik effekt 91,2% hallarda (onlardan tam-73,6%, hissəvi-17,6%), qadınlarda-84,2% hallarda (tam-68,4%, hissəvi-15,8%) müəyyən olunmuşdur. 40 yaşından aşağı şəxslərdə şişin tam regressiyası 75,0% xəstələrdə, 40 yaşından yuxarı şəxslərdə -66,7% pasiyentdə qeydə alın-

effektivliyi yeni törəmənin morfoloji strukturundan əhəmiyyətli dərəcədə asılı olmuşdur. İkinci qrupda yüksək differensasiyalı yastı hüceyrəli xərçəng olan xəstələrdə tam regressiya göstəriciləri daha yüksək olmuşdur – 64%, 46% isə I-ci qrupda.

Müalicənin nəticələri bədxassəli prosesin mərhələsi və lokalizasiyasından asılı olaraq təhlil edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, prosesin ilkin mərhələsində (T1-2) radioterapiyanın nəticələrinə onun hansı rejimdə aparılması təsir etmir. Ancaq prosesin gecikmiş mərhələsində hiperfraksiyalı şüa terapiyası sisplatin və ftorurasil ilə daha yaxşı nəticələr verir (cədvəl 6)1-ci qrupda xəstəliyin III mərhələsində 127 xəstədən 25-də (19,7%) tam remissiya təyin edilmişdir, bu göstərici 2-ci qrupda – 54,8% təşkil etmişdir. Ümumiyyətlə, bilavasitə

nəticələr II qrupda daha yüksək olmuşdur 303(36,7%), I qrupda-127 xəstə (15,4%) ( $p<0,05\%$ ).

daha yüksək olmuşdur.

Şişin histoloji strukturundan asılı olaraq nəticələrin

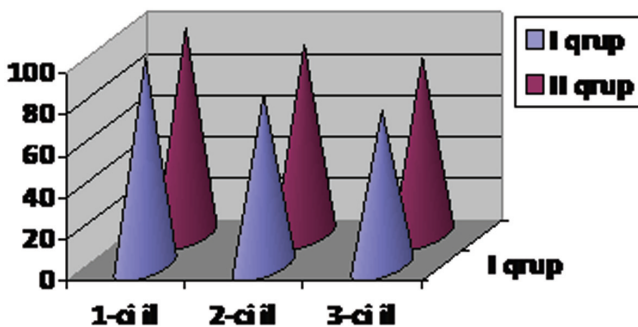
**Cədvəl 6.** Baş boyun xərçəngin olan xəstələrdə qruplarda aparılmış radioterapiyanın prosesin mərhələsindən asılı olaraq nəticələri (tam remissiya)

Prosesin mərhələsi	I-ci qrup (n=127)	2-ci qrup (n=303)	Cəmi (n=430)
I	68 (53,5%)	3 (0,9%)	71
II	34 (26,8%)	134 (44,3%)	168
III	25 (19,7%)	166 (54,8%)	191
IV	0	0	0

**Cədvəl 7.** Baş və boyun xərçəngin olan xəstələrdə I və II qruplarda radioterapiyanın prosesin lokalizasiyasından asılı olaraq nəticələri (tam remissiya)

Şişin lokalizasiyası	Tam regressiya	
	I qrup (n-127)	II qrup (n-303)
Burun-udlaq	25(19,7%)	73(24%)
Ağız-udlaq	2 (1,6%)	21 (7,0%)
Qırtlaq-udlaq	14(11%)	53 (17,4%)
Ağız boşluğu	8 (6,3%)	39 (12,9%)
Maksilyar sinus	-	3 (1,0%)
Qırtlaq	60(47,2%)	87 (28,7%)
Alt dodaq	14(11%)	16 (5,3%)
Tüpürçək vəziləri	3 (2,4%)	7 (2,3%)
Burun boşluğu	1 (0,7%)	4(1,4%)
<b>Cəmi</b>	<b>127</b>	<b>303</b>

**Baş və boyun xərçəngi olan xəstələrin müalicədən sonra yaşama göstəriciləri.** Müalicə nəticəsində şişin tam regressiyası 430 xəstədə (52,2%) əldə olunmuşdur. 430 pasiyent üçün bir illik residivsiz yaşama göstəricisi 98,2%, iki illik yaşama-87,4% və üç illik -76,4% təşkil etmişdir. Orta yaşama müddəti 25,3 ay (11-39) təşkil etmişdir. Qruplar üzrə müalicənin nəticələri aşağıdakı kimi göstərilmişdir: bütün tədqiq olunan qruplarda pasiyentlərin yaşı və cinsi yaşama müddəti göstəricilərinə bir o qədər də təsir etməmişdir. I-ci qrupda – bir illik residivsiz yaşama 100%, iki illik yaşama- 82,4%, üç illik yaşama – 74,8% təşkil etmişdir. II-ci qrupda – bir illik residivsiz yaşama göstəricisi 100%, iki illik yaşama 91,8%, üç illik yaşama- 85,4% təşkil etmişdir. Remissiya müddətinin medianası I-ci qrupda 24 ay (15-31), 2-ci qrupda -30 ay (14-39) təşkil etmişdir.



**Şəkil 2.** 3 illik yaşama göstəriciləri. Şişin lokalizasiyasından asılı olaraq yaşama göstəriciləri müəyyən edilmişdir

Alt dodaq, qırtlaq, burun-udlaq xərçəngi olan xəstələrdə 3-illik yaşama göstəriciləri hər iki qrupda

təhlili aşağıdakını müəyyən etmişdir: baş və boyun xərçəngi olan xəstələrdə yastı hüceyrəli xərçəngi morfoloji forması 430 xəstədən 303 nəfərində (70,4%) müalicə nəticəsində tam remissiya əldə olunmuşdur. Bu 303 pasiyent üçün bir illik residivsiz yaşama göstəriciləri 100%, 2 illik-94,4%, 3 illik-82,4%, remissiya müddətinin medianası-31 ay (16-39) təşkil etmişdir ( 35 nəfərdə residiv baş vermişdir, 10 nəfər isə ölmüşdür). Yaşama göstəriciləri isə ən yüksək yastı hüceyrəli xərçənglərdə göstərilir, xərçəngdə buyuzlaşma olması və ya olmaması əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmirdi.

Xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq nəticələrin təhlili aşağıdakıları göstərmişdir: II mərhələdə olan bütün 174 xəstələrdən, 168 nəfərdə (96,5%) tam remissiya müəyyən olunmuş və xəstəliyin residivi müşahidə olunmamışdır, 6 xəstədə müalicədən 18-31 aydan sonra şiş prosesin progressivləşməsi qeyd edilmişdir və bunlardan 2 pasiyent vəfat etmişdir. Eyni zamanda xəstəliyin III mərhələsində yaşama göstəricilər daha aşağı olmuşdur. III mərhələdə olan xəstələrdə 191 nəfərdə- 54,5% bir illik yaşama göstəricisi residivsiz-95,7%, iki illik-86,1%, üç illik-76,7% və remissiya müddətinin medianası 19 ay(13-25), 75-xəstədə residiv, 84- residiv+metastazlar müşahidə olunmuşdur, 32 nəfər ölmüşdür. IV mərhələdə, IVa mərhələdə xəstələrdə tam remissiya qeyd edilməmişdir: 229 nəfərin yaşama müddəti 15ay(12-23) təşkil etmişdir.

Müşahidə dövründə (4-46 ay) 275 xəstə vəfat etmişdir, onlardan 47 nəfəri 1 ildən az, 89 nəfəri – 2 ildən az, 139 nəfəri isə 3 ildən az yaşamışlar. Orta ya-

**Cədvəl 8.** Baş və boyun xərçəngin olan xəstələrdə I və II qruplarda lokalizasiyasından asılı olaraq 3 illik yaşama göstəriciləri (tam remissiya)

Şişin lokalizasiyası	I qrup			II qrup		
	1-ci il	2-ci il	3-ci il	1-ci il	2-ci il	3-ci il
Burun-udlaq	100%	85,4%	78,8%	100%	90,4%	86,4%
Ağız-udlaq	92,2%	78,5%	65%	96,3%	83,5%	78,7%
Qırtlaq-udlaq	70,9%	50,6%	11,3%	90,9%	89,3%	30,3%
Ağız boşluğu	94,4%	81,3%	69,3%	100%	87,2%	72%
Maksilyar sinus				70,4%	46,4%	31,3%
Alt dodaq	100%	91,3%	88,2%	100%	92,2%	89,2%
Qırtlaq	100%	86,7%	63,8%	100%	91,3%	83,3%
Tüpürək vəziləri	91%	74,3%	41,5%	92,2%	85,6%	64,5%
Burun boşluğu	95,3%	77,8%	65,6%	96,6%	78,1%	67,3%
Cəmi	430					

şama müddəti 25,3 ay (11-35) təşkil etmişdir. Beləliklə, xəstələrin 3-illik yaşama müddəti, müvafiq olaraq, 2-ci qrupda yüksək olmuşdur.

Aparılan tədqiqatın nəticəsində məlum olmuşdur ki, xəstələrdə ən effektiv metod konkurent kimyaya müalicəsidir. Bu metodikanın tətbiqi 303 xəstədə tam rəqressiya almağa imkan vermişdir. Tək hiperfraksiyalı şüa müalicəsi zamanı 127 xəstədə tam rəqressiya alınmışdır.

Müşahidə dövründə (4-46 ay) 275 xəstə vəfat etmişdir, onlardan 47 nəfəri 1 ildən az, 89 nəfəri – 2 ildən az, 139 nəfəri isə 3 ildən az yaşamışlar. Orta yaşama müddəti 25,3 ay (11-35) təşkil etmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, radioterapiya zamanı rast gələn reaksiya və fəsadlar simptomatik müalicənin köməyi ilə aradan qaldırılmış və şüa müalicəsini bütün xəstələr başa çatdırmışlar.

Beləliklə, aparılmış elmi-tədqiqat işinin nəticələri göstərir ki, baş-boyun şişləri olan xəstələrdə kimyaterapiya fonunda aparılan şüa müalicəsinin effektivliyi artır. Bu metodikanı təcrübə səhiyyəyə tətbiq etmək üçün imkan yaranır.

**Açar sözlər:** kimyaterapiya, MRT, baş-boyun şişləri

## ƏDƏBİYYAT

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., et al. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. IARC Press: Lyon, France; 2004
2. Vikram B. Cancers of the head and neck region in developing countries.// J. Radiother Oncol., 2003, v.67, p.1-2.
3. Jay F. Piccirillo, Irene Costas, Marsha E. Reichman. Cancerr Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001 Patient and Tumor Characteristics, 2007, National Cancer Institute. Chapter 2. Cancers of the Head and Neck.
4. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Марданлы Ф.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2003 году.// Azerbaijan J. of oncology and related sciences, 2004, v.11, N.2, p.3-11.
5. Parsons J., Mendelhall W., Cassisi N. et al. Hyperfractionation for head and neck cancer.// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1988, v.14, p.649-658.
6. Saunders M., Dische S. Continuons hyperfractionated accelerated radiotherapy.// Brit. J. Radiol., 2004, v61, p.753-757.
7. Uno N., Itami J., Kotaka K. et al. Radical radiotherapy for T3 laryngeal cancer.// J. Strahlenther-Oncol., 2005, 172, p.422-426.

# PALPASIYA OLUNMAYAN SÜD VƏZİ TÖRƏMƏLƏRİNİN Bİ-RADS KLASSİFİKASIYASINA GÖRƏ QIYMƏTLƏNDİRMƏ VƏ NƏTİCƏLƏRİ

*S.E.Rəhimzadə, S.S.Vətənxah, A.F.İmanova, S.F.İsayeva*  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## CORRELATION AND RESULTS OF BI-RADS CLASSIFICATION OF NON-PALPABLE LESIONS OF BREAST

*S.Rahimzade, S.Vatankhah, A.Imanova, S.Isayeva*

In article results of inspection of 43 patients with non palpable breast lesions are presented. To all patients biopsy non palpable breast lesions under control under mammography with the subsequent cytologic research was spent. Operative treatment is spent to 20 patients (46.5%), in 23 cases (53.4 %) dynamic supervision is recommended. The informative material for cytologic research is received at 20 patients. Thus in 46.5 % of cases it was possible to get morphological verification from non palpable breast lesions.

**Key words:** non-palpable lesions, BI-RADS, breast cancer, mammography, microcalcification.

Süd vəzi xəstəlikləri içərisində süd vəzi xərçəngi (SVX) qadınlarda bədxassəli proseslər arasında ən geniş yayılmış xəstəlikdir. Məlum olduğu kimi yaşam göstəricisi xəstəliyin mərhələsi ilə birbaşa asılıdır. 5 illik yaşam göstəricisi SVX-də IV mərhələdə 10 % i keçmir, lakin I mərhələdə 90-95% təşkil edir. Hal hazırda ilkin profilaktika metodu mövcud olmadığına görə bu göstəriciləri yaxşılaşdırmaq üçün yeganə metod ilkin diaqnostikadır. Alimlər hesab edirlər ki, SVX-dən ölüm göstəricisinin aşağı düşməsi birbaşa törəmənin mammoqrafiyada aşkarlanması və 30 % müasir terapevtik tədbirlərdən asılıdır. Bu xəstəliyin yayılmasına baxmayaraq son zamanlar müxtəlif səbəblərdən SVX-i izlənən qadınların yaşam həddi və simptomuz keçən SVX-i izlənən qadınların sayı artmışdır. Səbəb olan faktorlara heç bir şikayəti olmayan qadınların skrining proqramları vasitəsilə periodik mammoqrafiyadan keçməsi, skrining proqramlarının düzgün təşkil olunması, mammoqrafiya görüntüsünün keyfiyyətinin artmasını göstərmək olar. Rentgen- mammoqrafiya müayinəsi təxminən 100 ildir ki mövcuddur. Belə ki alman alimi Salomon 1913-ci ildən 3000 rezeksiya olunmuş süd vəzisini müayinə etməklə sübut etmişdir ki, rentgenoloji olaraq süd vəzi törəmələrini aşkarlamaq mümkündür. O ilk dəfə mikrokalsinatları təsvir etmiş, lakin onların diaqnostik əhəmiyyətini qiymətləndirə bilməmişdir. M.D. Anderson 1962-ci ildə 2522 mammoqrammanı tədqiq etməklə mammoqrafiya metodunun xoş və bədxassəli süd vəzi xəstəliklərinin differensial diaqnostikasında imkanlarını öyrənmişdir. İlk dəfə amerika alimi J Gershon-Cohen palpasiya olunmayan SVX-nin aşkarlanmasında mammoqrafiya müayinəsinin imkanlarını göstərmişdir.[1]

Süd vəzində palpasiya olunmayan bədxassəli yeni

törəmələrin və digər süd vəzi xəstəliklərinin diaqnostikasında kliniki, laborator və qeyri-ənənəvi metodların sırasında mammoqrafiya əsas yer tutur. Belə ki süd vəzi təbii kontrastlığı aşağı olan bəzən süni kontrastlaşdırılan, hüceyrə və toxuma materialı alınması üçün punksiyon aspirasiya biopsiya olunan yumşaq toxuma orqanıdır. USM metodu invaziv və qeyri-invaziv texnologiyaların köməyi ilə süd vəzi xəstəliklərinin diaqnostika kompleksini tamamlayır. Diaqnostik metodlarının və onların modifikasiyalarının inkişafı ilə əlaqədar olaraq xəstəyə minimum travmatik və diaqnostik meyarı yüksək olan metod və onların kompleksinin seçilməsi çətinləşir. Müasir diaqnostik metodların çoxluğuna baxmayaraq süd vəzi xəstəliklərinin müayinə kompleksində kliniki müayinə, anamnez, baxış, süd vəzi və regional limfa düyünlərinin palpasiyası birinci yerdə durur. Kliniki müayinəni aparən həkim təyin etdiyi əlamətlərə görə digər optimal müayinələr proqramını təyin edir. [2]

Mammoqrafiya müayinəsinin bir sıra üstün cəhətləri vardır. Bunlara yüksək informativlik, müxtəlif proyeksiyalı görüntü alma imkanı, palpasiya olunmayan törəmələrin müxtəlif təzahürlə: lokal mikrokalsinatlar toplusu, lokal struktur dəyişiklik; düyünlü və diffuz zədələnmələrin differensiasiya imkanı, geniş invaziv və qeyri- invaziv metodların tətbiq olunmasını göstərmək olar. Rəqəmsal mammoqraf aparatlarının yaranması ilə alınmış görüntülərinin keyfiyyəti dəfələrlə yüksəlmişdir. Rəqəmsal mammoqraflarda alınan görüntünün parlaqlıq və kontrastlığının dəyişilməsi, şübhəli sahələrin dəfələrlə böyüdülməsi, xırda detal və incə strukturların seçilməsi diaqnostika imkanı artırır. Analoq rentgenoqrammalardan fərqli olaraq rəqəmsal mammoqrammalarda diametri 5 mm-dən kiçik olan törəmələrin, lokal mikrokalsinat toplusu, toxuma strukturunun gərginliyi, ətraf toxuma-

dan seçilən bərkimə sahələrinin aşkarlanma göstəricisi yüksəlmişdir.[3]

Palpasiya olunmayan SVX-nin aşkarlanması bir-başına süd vəzi toxumasının sıxlığından aslıdır. Amerika Radioloqlar Kollegiyasının təklif etdiyi - ACR- mammoqrafik görüntüdə süd vəzi toxumasında parenximanın piy toxumasına olan nisbətini müəyyənləşdirən əsas təsnifatlardan biridir.

Piy toxuması ilə zəngin -ACR 1 - süd vəzində parenxima toxumasının 25%-dən az təşkil edir və mammoqrafik əminlik çox yüksəkdir. ACR 2 fibrozvəzi elementləri toxumasının 25-50 % ni təşkil edir. Xərçənginin aşkarlanma göstəricisi 90% dir. ACR 3 süd vəzi sıxlığı heterogendir, vəzi elementləri toxumasının 50-75% təşkil edir. Mammoqrafik diaqnostik imkanlar məhduddur. Müayinə əlavə metodlarla tamamlanmalıdır. ACR 4 zəngin fibroqlandulyar toxuma ilə zəngin, 75-100% parenximadan ibarət süd vəzidir. Mammoqrafik diaqnostik imkanlar çox məhduddur.

Bu təsnifat adekvat diaqnostik metodun seçilməsində və səhvlərin minimuma endirilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Xəstəliklərin müxtəlif şəkildə təzahür etməsi əldə olunan informasiyaların sisteməlik şəkildə dəyərləndirmək tələbatını yaradıb. Amerika Radioloqları tərəfindən 20-ci əsrin ikinci yarısından təklif olunan "Breast Imaging-Reporting and Data System" (BI-RADS ) süd vəzində təyin olunan dəyişikliklərin dəyərləndirilməsində geniş istifadə olunur. Bu klassifikasiyanın nəticəsinin əsasında digər mütəxəssisin növbəti addımı müəyyənləşir.[4]

- Kateqoriya 0- əlavə müayinələr tələb olunur. Bu kateqoriya daha çox skrining proqramlarında tətbiq olunmalıdır, standart mammoqrafiya müayinəsində - əlavə qeyri-standart proyeksiya, sonoqrafiya və ya digər radioloji metodlar tamamlanmalıdır.
- Kateqoriya 1- Mammoqrafik şəkil tam vizualizə olunur və patologiya aşkarlanmır. Xərçəngə risk 0 %.
- Kateqoriya 2- Mammoqrammada xoşxassəli dəyişikliklər: involyutiv dəyişiklik, axardaxili kalsinat, kirəcləmiş fibroadenoma, kistalar, lipoma, qalaktosele, limfa düyünləri və s. Xərçəngə risk 0%.
- Kateqoriya 3- mammoqrafiyada olan dəyişikliklər xoşxassəlidir, lakin radioloq diaqnozu təsdiqləmək üçün qısa müddətdən sonra təkrar kontrol müayinə təyin edir. Xərçəngə risk < 2%.
- Kateqoriya 4- Mammoqrafiyada görüntü tamdır, aşkarlanan dəyişikliklər bədxassəli prosesə şübhə yaradır, lakin klassik bədxassəli əlamətlər təyin olunmur. Xərçəngə risk 2-90%. Biopsiya mütləq göstərişdir. Bu kateqoriyanın subkateqoriyaları mövcuddur: 4a-aşağı ehtimal, 4b-orta ehtimal, 4c-yüksək ehtimal.
- Kateqoriya 5- Mammoqrammada maliqnezasiyaya şübhə yüksəkdir, tipik bədxassəli əlamətlər

vizualizə olunur. Xərçəngə risk < 90 %.

- Kateqoriya 6- Histoloji verifikasiya olunmuş xərçəng, müalicədən qabaq histoloji cavab alınır.

BI-RADS sisteminin tələblərinə görə rentgen protokolda süd vəzi strukturu, patologiyaya şübhə yaradan sahə təsvir olunmalı nəticədə BI-RADS kateqoriyalarına görə dəyərləndirilməlidir. Amerika alimlərinin verdiyi məlumatlara görə BI-RADS 0-5 kateqoriyaları mammoqrafiya nəticələri ilə əməliyyatdan sonrakı materialların histoloji nəticələri ilə müqayisəsi əsasında formalaşmışdır. Buna görə də BI-RADS sistemi ilə dəyərləndirmə praktiki həkimlər üçün palpasiya olunmayan süd vəzi xəstəliklərinin müalicə- diaqnostik taktikasının seçilməsində əhəmiyyətlidir. [5]

Palpasiya olunmayan süd vəzi xəstəlikləri dedikdə müxtəlif xoşxassəli dəyişikliklər və SVX nəzərdə tutulur. Posttravmatik, iltihabdan sonrakı dəyişikliklər, şişönü proseslər olan- displaziya və proliferativ mastit zamanı təyin olunan lokal dartılma sahəsi SVX-nə də uyğun gəlir.

Simptomsuz SVX dedikdə palpasiya olunmayan törəmələr nəzərdə tutulur. Təxmini ölçüsü 17 mm qədər olan törəmələrdir və TNM klassifikasiyasına görə bir neçə yerə bölünür:

-Axacaqdaxili in situ xərçəng – ductal carcinoma in situ ;

-Paycıq in situ xərçəng- lobulyar carcinoma in situ;

-Preinvaziv Pedjet şişi – Tis Paget's və s.

1971 ci ildə H.S. Gallager ölçüsü 1 sm-dən aşağı olan şişlər üçün "minimal süd vəzi xərçəngi" terminini daxil etmişdir. Bunları palpasiya olunmayan və yaxud kliniki önü şişlər adlandırmışdır. Diametri 1-2 mm olan şişlərin angiogenezi başlayır və şiş uzaq metastazlar verə bildiyi üçün 2004 ci ildən minimal şiş - okkult ( gizli ) və ya metastaz verən şişlər kimi adlandırılmışdır.[6] Ona görə də ilkin xərçəng ( regional və uzaq metastazları olmayan şişlər nəzərdə tutulur ) və minimal xərçəng anlayışı müxtəlif mənə ifadə edir. Mammoqrafiyada palpasiya olunmayan xərçəngdə kobud dartılmanın, toxumada struktur dəyişikliyinə və damar şəklinin güclənməsinin olmaması erkən aşkarlanma göstəricisini aşağı salır. (Vlasov P.V. görə).

N.İ. Rojkova verdiyi məlumatlara görə palpasiya olunmayan SVX-i rentgenoloji olaraq 4 variantda özünü göstərir:

-düyünşəkili

-lokal qrupşəkili mikrokalsinatlar yığıntısı

-süd vəzi toxumasında lokal retraksiya sahələri

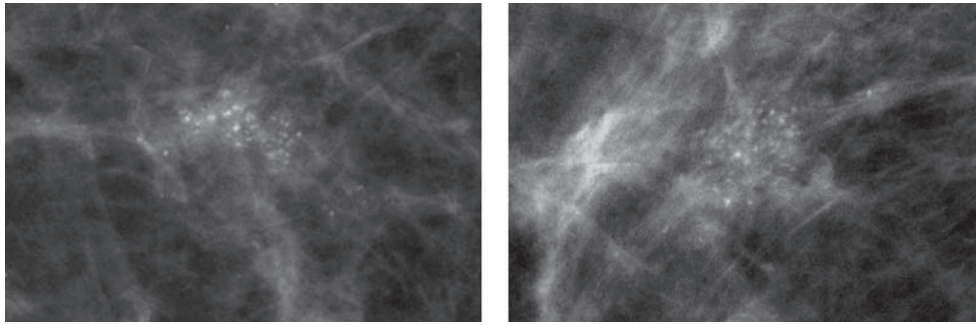
-gilədən patoloji ifrazat ilə birgə duktoqrafiyada müəyyən olunan-axacaqdaxili xərçəng

E.P.Şevçonkaya görə palpasiya olunmayan SVX-nin differensial diaqnostikasında qeyri-dəqiq, qeyri- düzgün formalı törəmənin üzərində səpələnmiş mikrokalsinatların izlənməsi bədxassəli proses şübhəsini artırır.

N.İ.Rojkovanın təklif etdiyi rentgenoloji təsnifata görə mikrokalsinatlar 4 variantda olur: tozşəkili, dairəvi,



qeyri-düzgün formalı və axardaxili dartılmış (iyşəkili, şaxəli).Süd vəzi karsinoması üçün müxtəlif forma, sıxlıqlı, ölçülü,xüsüsən düyünlü törəmə ilə birlikdə izlənən ocaqlı mikrokalsinat toplumu daha çox diaqnostik meyardır.



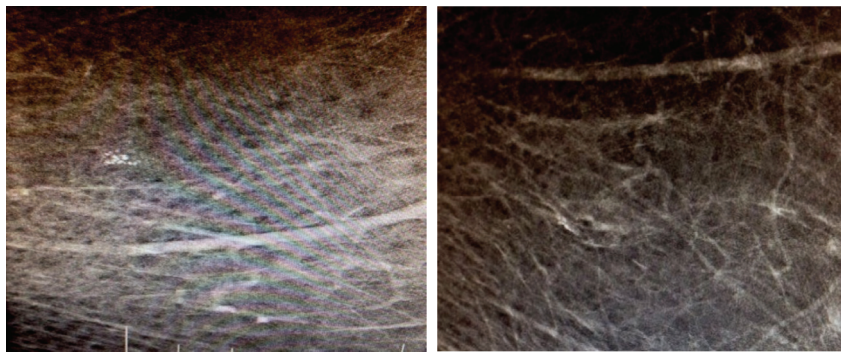
Şəkil 1. BİRADS 4C kateqoriyası ilə dəyərləndirilən amorf mikrokalsinatlar/histoloji cavab aşağı differensiasiyalı DCIS

**Məqsəd:** Aparılan tədqiqatın məqsədi mammoqrafiyada aşkarlanan biopsiyadan əvvəl Bİ-RADS klassifikasiya ilə təsvir olunmuş dəyişikliklərin nəticəsini histoloji və sitoloji nəticələrlə qarşılaşdırmaqdır. SVX-də skrining proqramları əsasında mammoqrafiyanın yaygın olaraq istifadə olunması və təsadüfən rast gəlinən palpasiya olunmayan süd vəzi xəstəliklərində histopatoloji nəticələr, Bİ-RADS klassifikasiyası və xəstəliyin tarixçəsi araşdırıldı.

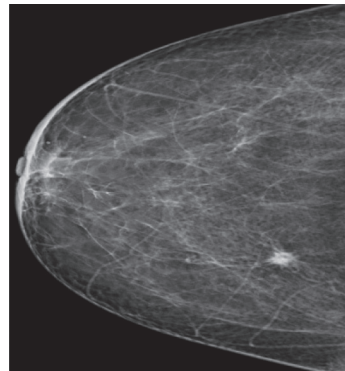
**Material və metod:** Hazırkı tədqiqat işində material kimi mammoqrafiya müayinəsindən keçən, əksəriyyətində biopsiya və cərrahi müdaxilə olunan 43

qadının mammoqramması təhlil edilmişdir. Xəstələrin klinik, sitoloji,histoloji və instrumental müayinənin məlumatları əsasında yaradılmış cədvəl və statistika işləri aparılmışdır.Müayinə qrupuna 2015-2016 ci illər ərzində, əsasən, heç bir şikayəti olmayan birincili

müraciət edən qadınlar daxil olmuşdur.Xəstələrin yaşı 47-68 yaş arasında dəyişmişdir. 15 nəfər mammoqrafik rəqəmsal Amulet Siemens aparatı altında biopsiya olunmuşdur. Palpasiya olunmayan SVX-nin aşkarlanmasında əsas məsələ törəmənin təbiətidir.Ən sadə metod nazik iynə tel biopsiyasıdır. Hal-hazırda palpasiya olunmayan süd vəzi xərçənginin diaqnostikasında geniş yayılmış ən üstün metod isə cor biopsiyasıdır.Bu metod histoloji müayinə və şişin reseptor statusunu müəyyən etmək üçün kifayət qədər material götürməyə imkan verir.Cor biopsiya həm USM, həm də mammoqrafiya altında aparıla bilər.İlk dəfə mammoqrafiya altında cor-biopsiya



Şəkil 2. Xəstə 55 yaşında, mikrokalsinat toplantısı ACRI, Bİ-RADS 4C. Histoloji cavab- malign.



Şəkil 3. Xəstə 66 yaş. Sağ s/v , ACRI,Bİ-RADS 5.D-8mm paycıq-axacaq karsinoması,qoltuqaltı LAP, sümüklərdə metastatik dəyişikliklər.

Cədvəl 1. Mammografiyaya görə 47 xəstədə Bİ-RADS dəyərləndirilməsi.

Mammografiyada təyin olunan əlamətlər	Bİ-RADS 3	Bİ-RADS 4(A/B/C)	Bİ-RADS 5	Ölçü
Lokal qrupşəkilli mikrokalsinatlar yığıntısı	5(10,6%)	1(2,1%)	2(4,2%)	<1,0sm
Hamar konturlu düyün	2(4,2%)	5(10,6%)	-	<1,5sm
Kistoz-fibroadenomatoz bərkimə sahəsi	2(4,2%)	4(8,5%)	-	1,0-1,5 sm
Qeyri dəqiq konturlu bərkimə sahəsi	1(2,1%)	3(6,4%)	2(4,2%)	<1,2sm
Düyünşəkilli	-	4(8,5%)	4(8,5%)	<1,4sm
Süd vəzisi toxumasında lokal retraksiya sahələri	-	7(14,8%)	5(10,6%)	<1,2sm

1988 ci ildə amerikan radioloq S.H.Parker tərəfindən aparılmışdır.

**Müzakirə və nəticələr:** Məlumatların təhlilinə əsasən xəstələrin nəticələri qruplaşdırılmışdır. I qrupa Bİ-RADS 5 13 (30,2%) və Bİ-RADS 4C ilə dəyərləndirilən 7 (16,2%) nəfər daxil olmuşdur. Onların içində histoloji təsdiqlənmiş (DCIS) duktal 6 (30%), (LCIS) lobulyar 4 (20%) və 10 nəfərdə (50%) qarışıq, pəyciq-axacaq karsinoma cavabları alınmışdır. II qrupda Bİ-RADS 4A ilə qiymətləndirilən 9 (20,9%) nəfər olmuşdur. III qrupda Bİ-RADS 4B ilə qiymətləndirilən 8 (18,6%) nəfər olmuşdur. IV qrupda Bİ-RADS 3 ilə dəyərləndirilən 6 nəfər (13,9%) olmuşdur. Müayinəyə daxil olmuş qadınlardan 20 nəfərdə (46,5%) patoloji dəyişikliklər sağ süd vəzində, 23 nəfərdə (53,5%) isə sol süd vəzində aşkarlanmışdır. Histoloji nəticələrin araşdırılması nəticəsində bu xəstələrdən Bİ-RADS 5 ilə dəyərləndirilən 6 nəfər, Bİ-RADS 4C ilə dəyərləndirilən 2 xəstədə sitoloji cavab negativ, histoloji cavab isə malign gəlmişdir. Bu göstərici diaqnostik məqsədlə bəzi hallarda yalnız sitoloji müayinənin kifayət olmadığına dəlilət edir. Aparılan tədqiqat işini yekunlaşdıraraq qeyd etmək lazımdır ki, Bİ-RADS 3 və 4 A kateqoriyası ilə dəyərləndirilmiş xoşxassəli və güman olunan bədxassəli dəyişikliklər biopsiya olunmalıdır. Lakin praktikada həkimin əsas məqsədi palpasiya olunmayan şişin və xoşxassəli yeni törəmənin vaxtında aşkarlanmasıdır. Hal-hazırda mövcud

diaqnostik metodlar invaziv müdaxiləsiz müayinənin nəticəsini tam dəqiqləşdirmir. Bu göstəriciləri nəzərə alaraq xüsusi vurğulamaq lazımdır ki, Bİ-RADS 3-4 kateqoriyası ilə dəyərləndirilən xəstələr həkim-klinisist tərəfindən dinamik kontrol qrupuna daxil edilməli və dəyərləndirilmiş kateqoriyadan aslı olaraq müvafiq müdaxilələr olunmalıdır. Beləliklə, süd vəzi xərçənginin diaqnostikası xəstənin yaşı ilə bilavasitə əlaqədardır. Belə ki, palpasiya olunmayan törəmələrdə piy toxuması ilə zəngin olan ACR1 – ACR 2 fonunda olan süd vəzilərdə mammografiya müayinəsi, fibroz-vəzi toxumasının üstünlük təşkil etdiyi ACR 3-ACR 4 fonunda olan süd vəzilərinə isə USM və digər metodlara üstünlük verilməlidir.

**Açar söz:** palpasiya olunmayan törəmələr, Bİ-RADS, süd vəzi xərçəngi, mammografiya, mikrokalsinat.

#### ƏDƏBİYYAT

- Куликов Е.П., Загадаев А.П. Непальпируемые опухоли молочных желез. Москва, 2015, 149с.
- Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология Национальное Руководство, Москва, 2009, 324с.
- Ганцева Ш.Х. Рак молочной железы, Москва, 2015, 136с.
- Фишер У., Баум Ф., Люфтнер-Нагель С. Заболевание молочных желез. Москва, 2009, 255с.
- Əliyev С.Ə., İsayev İ.Н. Бədxassəli şişlərin şüa müalicəsi: Nəzəri əsasları, tətbiqi, nəticələri. Bakı, 2012, 1227səh.

# BAŞ-BOYUN NAHIYƏSİ REKONSTRUKSIYON CƏRRAHIYYƏSİNDƏ MÜXTƏLİF NÖV FLEPLƏRİN İSTİFADƏSİNƏ YANAŞMA

M. M. Davudov, Ç. R. Rəhimov, H.A.Fəthi, Ş.Ə.Məhəmmədov  
Azərbaycan Tibb Universiteti Bakı ş.

## APPROACH TO THE USE OF VARIOUS TYPES OF FLAPS IN HEAD AND NECK RECONSTRUCTIVE SURGERY

M. Davudov, Ch.Rahimov, H. Fathi, Sh. Mahammadov

Elimination of defects after advanced cancer surgery in head and neck region is an important value. The Department of Maxillofacial Surgery Clinical Medical Center of Baku and Surgical Educational Clinic of AMU in the period of 2010-2015 yy. Reconstructive plastic surgery performed in 67 patients for tumors of the maxillofacial area and neck. In patients with local, regional and free vascular flaps have been used. When planning for reconstructive and plastic surgery in maxillofacial area and oral cavity, depending on the defect volume, prognostic factors, such as disease, further treatment and social status of the patient, the choice of flaps is important in terms of functional and aesthetic result, shortening rehabilitation period and improved quality of life.

**Key words:** maxillofacial area, reconstructive operations, flaps

Baş - boyun nahiyəsi şişlərinin cərrahiyyəsində geniş əməliyyatlardan sonra bu nahiyədə əmələ gələn defektlərinin aradan qaldırılması önəmli şərtlərdəndir. Bu məqsədlə müxtəlif yerli, regional ayaqcıqlı və sərbəst vaskulyar dilimlərdən istifadə edilir [9-14].

Defektin yarandığı nahiyənin topoqrafo-anatomik xüsusiyyətləri, defektin ölçüsü və əhatə etdiyi toxuma – yumşaq və sərt toxuma itkisindən asılı olaraq dəri, dəri-əzələ, dəri-əzələ-sümük dilimləri və sümük transplantatları şəkildə müvafiq dilimlər seçilir [2,3,,7, 8]. Sümük transplantatları daha çox hallarda çənələrin böyükhəcmli xoşxassəli şişləri və şişəbənzər törəmələri səbəbindən seqmentar rezeksiyalarından sonra rekonstruksiya məqsədi ilə tətbiq edilir [1,4,5,6].

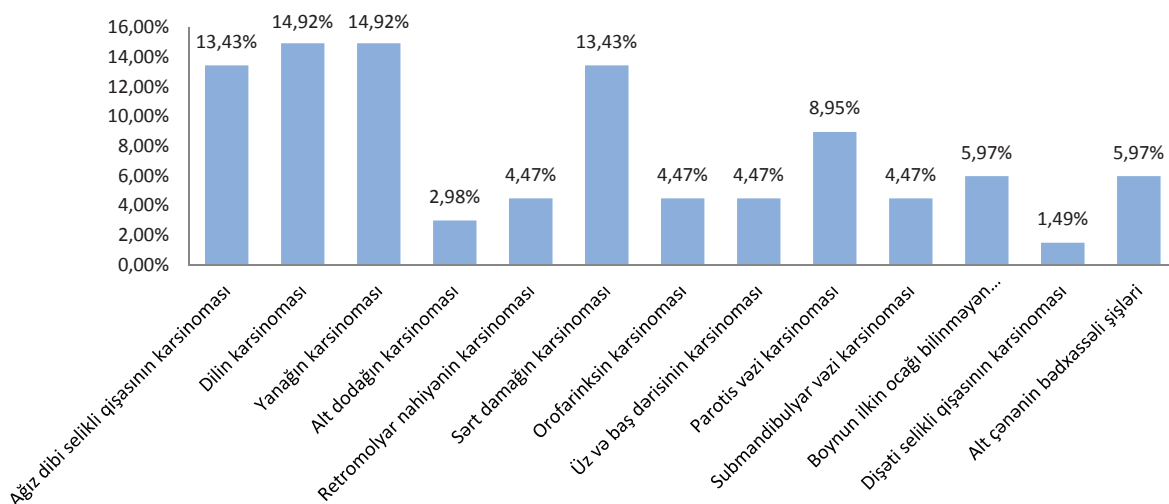
Material və metodlar: Bu məsədlə Kliniki Tibbi Mərkəzin və ATU TCK-nın ağız və üz-çənə cərrahiyyəsi

şöbəsinə 2010 – 2015-ci illər ərzində ağız boşluğu və üz-çənə nahiyəsinin bədxassəli şişləri ilə olan 67 xəstədə rekonstruktiv cərrahi əməliyyatlar icra edilmişdir. Xəstələr nozoloji formalarına görə aşağıdakı kimi qruplaşdırılmışdır.

Xəstələrdən 22-də böyük döş əzələsi-dəri flepi, 7-də lokal flep, 15-də dəri flepi, 4-də deltopektoral flep, 1 xəstədə deltopektoral və böyük döş əzələsi-dəri flepləri kombinə olunmuş şəkildə, 1 xəstədə deltopektoral və cervikal flepləri kombinə olunmuş şəkildə, 2 xəstədə m. Latismus dorsii flepi, 1 xəstədə təkrari olaraq qabırğa-böyük döş əzələsi-dəri flepi istifadə edilmişdir. 8 xəstədə sərbəst damar ayaqcıqlı fleplərdən istifadə edilmişdir. xəstələr istifadə olunan dilimlər və əməliyyat sayına görə qruplaşdırılmışdır.

**Cədvəl 1.** Xəstələrin nozoloji qruplarla bölünməsi

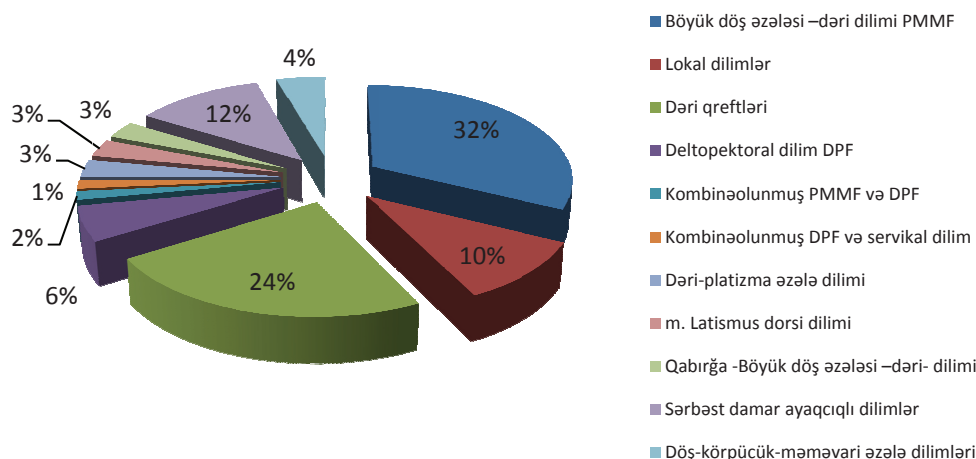
Şişin lokalizasiyası	Xəstələrin sayı
Ağız dibi selikli qişasının karsinoması	9
Dilin karsinoması	10
Yanağın karsinoması	10
Alt dodağın karsinoması	2
Retromolyar nahiyənin karsinoması	3
Sərt damağın karsinoması	9
Orofarinksin karsinoması	3
Üz və baş dərisinin karsinoması	3
Parotis vəzi karsinoması	6
Submandibulyar vəzi karsinoması	3
Boynun ilkin ocağı bilinməyən metastatik xəstəliyi	4
Dişəti selikli qişasının karsinoması	1
Alt çənənin bədxassəli şişləri	4
<b>Cəmi</b>	<b>67</b>



Şəkil 1. Xəstələrin nozoloji qruplara bölünməsi

Cədvəl 2. Xəstələrin istifadə olunan dilim növlərinə görə bölünməsi

Dilimlərin növləri	Əməliyyatların sayı
Böyük döş əzələsi –dəri dilimi PMMF	22
Lokal dilimlər	7
Dəri qreftləri	16
Deltapektoral dilim DPF	4
Kombinəolunmuş PMMF və DPF	1
Kombinəolunmuş DPF və servikal dilim	1
Dəri-platizma əzələ dilimi	2
m. Latismus dorsi dilimi	2
Qabırğa -Böyük döş əzələsi –dəri- dilimi	2
Sərbəst damar ayaqcıqlı dilimlər	8
Döş-körpücük-məməvari əzələ dilimləri	3
<b>Cəmi</b>	<b>68</b>



Şəkil 2. İstifadə olunan dilimlər

**Müzakirə:** İstifadə edilən fleplər arasında böyük döş əzələsi-dəri flepi ilə rekonstruksiya olunmuş 12 xəstədən 1-də flepin tam nekrozu, 2-də isə dəri hissəsinin nekrozu baş vermişdir. Nekroza səbəb olan amillərdən ikincili infeksiyalanma, böyük döş əzələsi-dəri flepini qidalandıran toracoacromial arteriya və venanın sıxılması və trombozu üstünlük təşkil etmişdir. Flepi tam nekroza uğramış xəstədə (yanaq selikli qişasının karsinoması,

T4) ikinci mərhələdə defektin deltopektoral fleplə aradan qaldırılması icra edilmişdir. Dil karsinoması ilə olan 1 xəstədə (T4) hemiqlossoktomiya cərrahi sərhədləri genişləndirilmiş və dil kökü və paratonzilyar nahiyəni əhatə etmişdir. Bu xəstədə əməliyyatdan sonra lateral farinqostoma əmələ gəlmiş və farinqostoma latismus dorsi ayaqcıqlı fleplə aradan qaldırılmışdır.



**Şəkil 1.** Dişəti selikli qişasının karsinoması (T4N3M0) xəstədə əməliyyatönü radioterapiya və kimyəvi dərman müalicəsi aparılıb. Boyunda postrezeksion dəri-əzələ qüsurunun böyük döş əzələsi-dəri dilimi ilə aradan qaldırılması



**Şəkil2.** Yanaq selikli qişasının karsinoması (T4N1M0) postrezeksion qüsurun böyük döş əzələsi-dəri dilimi ilə aradan qaldırılması



**Şəkil 3.** Ağız dibi nahiyədə karsinoma (T3N0M0). Postrezeksion qüsurun sərbəst damar ayaqcıqlı ön qol dilimi ilə aradan qaldırılması



**Səkil 4.** Sol qulaqətrafi-çeynəmə nahiyyəsində şiş. Postrezeksion (total parotidektomiya dəri hissəsi ilə) qüsurun sərbəst damar ayaqcıqlı ön qol dilimi ilə aradan qaldırılması



**Səkil 5.** Çənənin fibrosarkoması. Çənənin seqmentar rezeksiyasından sonra qüsurun sərbəst damar ayaqcıqlı incik sümüyü ilə aradan qaldırılması

Müraciət edən 1 xəstədə rekurens şişlə əlaqədar olaraq çənənin və ağız dibi toxumaların rezeksiyasından sonra yumşaq toxuma və çənə sümüyü defekti qabırğaböyük döş əzələsi –dəri flepi ilə aradan qaldırılmışdır. Belə fleplərdən istifadə çənənin simfiz hissəsinin seqmentar rezeksiyasından sonra tətbiq edilən rekonstruktiv lövhənin ekspoz olunması və əməliyyatdan sonra radio-terapiya alan xəstələrdə sümük transplantatda radionekroz kimi ağırlaşmaların qarşısını alır.

Lokal fleplər istifadə edilən xəstələrdə fleplərlə bağlı problemlə olmamış, yaralar birincili sağalmaqla yaxşı funksional və estetik nəticələr əldə edilmişdir.

Sərbəst dəri fleplərindən köçürülmüş xəstələrdə əsasən səthi geniş və dərin olmayan yaraların bağlanması məqsədilə istifadə edilmiş və bəzi hallarda qranulyasiyon toxumanın əmələ gəlməsi və köçürülən dərinin

nekrozu ilə nəticələnmişdir.

Sərbəst damar ayaqcığı ilə köçürülən fleplərlə bağlı problemlər olmamış yaxşı funksional və estetik nəticələr əldə edilmişdir.

**Nəticə:** Ağız və üz-çənə nahiyyəsində aparılan rekonstruktiv əməliyyatların planlaşdırılmasında defektin həcmindən, əhatə etdiyi toxuma çatışmamazlığından, xəstəliyin tipindən, proqnostik faktorlardan və sonrakı müalicə üsullarından asılı olaraq istifadə ediləcək fleplərin düzgün seçilməsi həm funksional-estetik baxımdan, həm də xəstələrin rehabilitasiyası müddətinin qısaltılması və həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması baxımından əhəmiyyətli ola bilər.

**Açar sözlər:** üz- çənə nahiyyəsi şişləri, rekonstruktiv əməliyyatlar, dəri dilimi

## ƏDƏBİYYAT:

1. Schrag C., Chang Y., Tsai C., Wei F. Complete rehabilitation of the mandible following segmental resection. //J. Surg. Oncol. 2006, v.94, p.538-45.
2. Mukerji R., Mukerji G., McGurk M. Mandibular fractures: historical perspective. //Br. J. Oral Maxillofac. Surg., 2006, v.44, p.222-228.
3. Grusovin M., Coulthard P., Worthington H. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. // J. Cochrane Database Syst. Rev., 2006, v.21, p.696-710.
4. Mehta R., Deschler D. Mandibular reconstruction in 2004: an analysis of different techniques. // J.Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2004, v.12, p.288-93.
5. Brown J., Rogers S., McNally D., Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. // J.Head Neck. 2000, v.22, p.17-26.
6. Mitchell D., An Introduction to Oral and Maxillofacial Surgery, Oxford University Press, Oxford, 2005, p.380
7. Urken M., Weinburg H., Vickery C. et al. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. Arch. Otolaryngol. //J. Head Neck Surg. 1991, v.117, p.733-744.
8. Hidalgo D., Pusic A. Free flap mandibular reconstruction: a 10 year follow up study.// J.Plast. Reconstr. Surg., 2002, v.110, p.438-49.
9. Kroll S., Evans G., Goldberg D. et al. A comparison of resource costs for head and neck reconstruction with free and pectoralis major flaps. // J.Plast Reconstr Surg 1997, v.99, p.1282-1286.
10. Pompei S, Caravelli G, Vigili M et al.. Free radial forearm flap and myocutaneous flaps in oncological reconstructive surgery of the oral cavity, Comparison of functional results. //J. Minerva Chir., 1998, v.53, p.183-192.
11. Shah J., Johnson N., Batsakis J. // J.Oral Cancer. 1st ed.London 2002, Martin Dunitz. p. 299-32.
12. Carlson E. Pectoralis major myocutaneous flap. //J. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2003, v.15, p.565-75.
13. Yokoo S., Komori T., Furudoi S. Three dimensional reconstruction after oral oncologic surgery using single free radial forearm flaps or free rectus abdominis musculocutaneous flaps. // J. Oral Sci 2004, v.46, p.65-70.
14. Booth P. Maxillofacial Surgery, Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier Ltd.; 2006, v.1, p. 570-577.

## ОСЛОЖНЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ РАДИОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

*Ю.Р.Алиyarов, А.Х.Керимов, Н.А.Аскеров, А.А.Керимли*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

### SIDE EFFECTS OF NEOADJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER

*Y.Aliyarov A. Karimov, N.Askarov, A.Karimli*

Neoadjuvant radio- and radiochemotherapy plays very important role in the management of locally advanced rectal cancer. But active using of neoadjuvant treatment is followed by many side effects such as perineal wound infection, genitourinary and anorectal disorders and occurring of metachron tumors. Radiotherapy is very expensive treatment and it is necessary to reveal group of patients who will benefit of this treatment. Many patients would perceive a permanent stoma and loss of the anal sphincter as a stigma that lowers their self-esteem. Hence, sphincter preservation is a major request of the patients and developed to an important surgical concern.

**Key words:** rectal cancer, neoadjuvant treatment, quality of life.

В течение последних десятилетий тактика лечения рака прямой кишки претерпела существенные изменения. Внедрение в хирургическую практику техники острого выделения прямой кишки (тотальной мезоректумэктомии), показало влияние техники хирургической операции на общую выживаемость и на частоту локальных рецидивов [1]. Голландское научное исследование (The Dutch TME trial) показало, что комбинация короткого курса неоадьювантной радиотерапии с тотальной мезоректумэктомией снизило риск местных рецидивов, в то время как позитивное влияние данной схемы лечения на общую выживаемость еще полностью не доказано для всех пациентов с раком прямой кишки [2]. Для местнораспространенного рака прямой кишки длительный курс неоадьювантной радиотерапии в комбинации с химиотерапией улучшает как локальный контроль, так и онкоспецифическую выживаемость [3]. Однако, радиотерапия, активно внедренная в клиническую практику за последние десятилетия, обладает также и рядом побочных эффектов, таких как ухудшенная заживляемость послеоперационных ран, аноректальные и генитоуринальные дисфункции и развитие метакронных опухолей [4,6,7,8]. Радиотерапия является дорогим лечением и требующим консолидации многочисленных ресурсов, поэтому жизненно необходимо выделить группу больных для которых положительный эффект от радиотерапии превысит риск развития осложнений и побочных эффектов. Но до начала лечения, больные с раком прямой кишки должны обязательно быть обсуждены на мультидисциплинарной конференции с участием хирургов, радиологов, радио- и химиотерапевтов. Существует множество протоколов лечения рака прямой кишки,

но ни один из них не является унифицированным, вследствие различий в подходе лечения данной патологии [9,10,11]. Согласно европейским протоколам больные с раком прямой кишки, на основании данных магнитно-ядерной резонансной томографии, делятся на три группы: ранний, промежуточный и местнораспространенный рак. Однако терминология и группирование больных отличается в различных протоколах [9,10,12]. Существует неопределенность о влиянии различных предоперационных параметров на выбор тактики лечения. Предыдущие научные исследования указывают на недостаток изучения таких факторов как пол, этнический фактор, социально-экономический статус, и их влияние на выбор неоадьювантной терапии [13,14,15]. Возраст и наличие сопутствующих заболеваний оказывают серьезное влияние на выбор предоперационной терапии, пожилой возраст больных и повышенная коморбидность добавляют сложности в работе мультидисциплинарной группы [18]. Так как больные с повышенной коморбидностью и пожилого возраста исключаются из клинических исследований, знания о выборе лечения в этой субпопуляции ограничены [19].

**Ранние побочные эффекты.** Неоадьювантная терапия при местнораспространенном раке прямой кишки дает неоспоримое преимущество не только в отношении локального контроля патологического процесса [1,2], но и обеспечивает улучшение отдаленных результатов лечения, особенно у больных с предоперационной полной регрессией опухоли. [3,4]. Кроме того локальный контроль один из важных факторов влияющих на качество жизни больных с раком прямой кишки. Однако принимая во внима-



ние первостепенно онкологические принципы, ранними и поздними побочными эффектами неoadьювантной терапии часто пренебрегают.

Многие пациенты воспринимают постоянную колостому и потерю функции анального сфинктера как стигму, снижающую их самооценку[5] Поэтому, сохранение функции анального сфинктера одно из важных требований больных с раком прямой кишки и в настоящее время является одной из главных проблем хирургии рака прямой кишки. В действительности пациенты готовы пожертвовать продолжительностью жизни, только чтобы избежать наличия постоянной колостомы.[6]. И более того, некоторые из них склоняются избежать химиотерапии, невзирая на ухудшение прогноза общей выживаемости.[6]. Тем не менее относительно онкологических и хирургических итогов лечение, оценка поздних результатов лечения также важна. Для всех больных сохранение качества жизни в настоящее время является главной целью. Особенно это касается больных с неполным или отсутствием ответа на проведенное неoadьювантное лечение.

Исследование “ТМЕ” было первым исследованием сравнившим две группы больных, первая которым была проведена предоперационная радиотерапия, и вторая группа которые перенесли только хирургическое лечение с тотальной мезоректумэктомией. Для оценки ранних побочных эффектов от радио и радиохимиотерапии используется классификация предложенная группой RTOG(Radiation Therapy Oncology Group). Согласно этой классификации выделяют пять степеней тяжести, которые градируются от 0 до 5. Степень 0 предполагает никаких жалоб, а степень 5- уровень токсичности приведший к летальному исходу. Умеренный токсический эффект от радио- и радиохимиотерапии градируется согласно этой классификации степенью 1 и 2, а степень 3 и 4 указывает на токсический эффект средней степени тяжести. Вышеуказанные исследования выявило острые побочные эффекты у 26% больных в течение первых 3-х месяцев от начала короткого курса лучевой терапии [7]. Среди побочных эффектов на первый план выступали жалобы со стороны гастроинтестинального тракта, на втором месте выступали неврологические жалобы. Согласно данному исследованию у 13% больных наблюдались жалобы со стороны пищеварительного тракта, у одного больного выраженность токсических эффектом градировалась степенью 3.

Согласно исследованию ТМЕ, в течении первого года этого 4-х летнего исследования у больных перенесших неoadьювантную радиотерапию неврологическая симптоматика не наблюдалась.[7] Необходимо отметить, что шведское исследование по раку прямой кишки тоже сравнивало идентичные группы больных, но оно проводилось в эру до широ-

кого внедрения в хирургическую практику техники тотальной мезоректумэктомии, кроме того в период шведского исследования и поменялась и техника проведения радиотерапии. Авторами было показано, что плексопатия наблюдалось только после короткого курса 5x5Gy радиотерапии[8]. Длительная неoadьювантная радиохимиотерапия коррелирует с более высокой ранней токсичностью, чем при коротковременной радиотерапией[9], но в сравнении с адьювантной химиотерапией, неoadьювантная характеризуется меньшей токсичностью. Сравнительная предоперационную химиолучевую терапию с предоперационной радиотерапией в суммарной дозе 45 Gy, последняя отличается меньшей выраженностью ранних токсических эффектов[10,11]. В действительности в большинстве исследованиях учитываются побочные эффекты лишь 3 и 4 степеней тяжести. Хотя более чаще встречаемые побочные эффекты 1 и 2 степени не упоминаются.

**Послеоперационные осложнения.** Проведя обзор литературы касательно послеоперационных осложнений у больных перенесших неoadьювантную радиохимиотерапию, отмечается значительная гетерогенность в определении понятия послеоперационных осложнений при данной патологии. Лишь в нескольких рандомизированных исследованиях [2,7,14] дается детальная информация об интра- и послеоперационных осложнениях, в то время как в остальных работах дается общая информация о осложнениях и частоте возникновения их.(Таблицы 1 и 2). Однако, интерпретация хирургических и нехирургических осложнений довольно сложна, даже в случае детальных исследований. В качестве примера можно указать исследование ТМЕ, которое дало тщательную оценку послеоперационных осложнений и выявило высокую частоту их у больных перенесших предоперационную лучевую терапию [7]. Тем не менее частота общих хирургических осложнений было одинакова в группах больных получавших и не получавших предоперационную лучевую терапию, хотя касательно больных перенесших брюшнопромежностную экстирпацию прямой кишки отмечались значительные различия. Последнее объясняется высокой частотой инфицирования и вторичного заживления промежностной раны у больных получавших неoadьювантную терапию, в то время как относительно частоты несостоятельности анастомоза данные одинаковы. В дополнение, частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и психологические проблемы также выше у больных перенесших неoadьювантную радио – или радиохимиотерапию, что также увеличивает общий процент осложнений у данной группы больных.

Относительно риска инфицирования промежностной раны то данные разных исследований отличаются полиморфизмом. Если в одних иссле-

дованиях указывается их высокая частота после неоадьювантной радио- и радиохимиотерапией [7,16], то в других исследованиях эта зависимость не была отмечена. [2].

Ранняя несостоятельность анастомозов наблюдалась в 8-18% случаях после неоадьювантного лечения и таким образом не отличалась от показателей у группы больных не получавших предоперационной лучевой терапии (Таблица 2) [2, 7,10,17,18].

Корреляция между неоадьювантной терапией и частотой развития несостоятельности анастомоза не возможно определить в единичных исследованиях [2, 7,10,17,18].

Однако исследование проведенное в Швеции, используя мультивариантный анализ, выявило, что у 432 больных из 6833 пациентов, предоперационная лучевая терапия является независимым фактором риска развития несостоятельности анастомоза[19]. Однако ограничивающим фактором этой публикации является то что, многие операции были выполнены без тотальной мезоректумэктомии.

Кроме того еще в 2-х моноцентрических исследованиях выявлена положительная корреляция между послелучевой степенью регрессии опухоли и риском развития несостоятельности анастомоза. Одним из главных недостатков публикаций касательно

анастомотических фистул, то что ни одно из них не дает четкого определения фистуле колоректального анастомоза. Если некоторые исследования указывают на наличие фистул при наличии клинических данных, а также абсцесса вокруг анастомоза [7,21], другие отдифференцируют понятие клинической фистулы и радиологически верифицированной фистулы[ 20]. Ряд исследований не дают четкого понятия, что они подразумевают под термином несостоятельность анастомоза [2], другие учитывают лишь те случаи, которые потребовали повторных оперативных вмешательств[9].

До сих пор лишь в одном крупном фаза III исследовании изучено влияние неоадьювантной радиохимиотерапии дополненной оксалиплатиной[14]. В этом исследовании было выявлено, что частота анастомотических фистул не отличалась среди группы больных получавших радиохимиотерапию с капецитабином и капецитабином дополненным оксалиплатиной. [14].

Частота формирования протективных стом указана не во всех крупных исследованиях[2,10, 11, 22]. Другие работы только указывают частоту формирования постоянных стом. [23].

Фактически только лишь в некоторых работах была указана частота формирования превентивных

Таблица 1. Частота послеоперационных осложнений в рандомизированных исследованиях

Исследования	Кол-во пациентов	Неоадьювантная терапия	Общий процент послеоперационных осложнений	P-значение
Marijnen 2002	695 vs. 719	5x5Gy versus TME	48 vs. 41	0.008
Vujko 2004	155 vs. 157	5x5 Gy versus preop.chemoradiation (5-FU)	23 vs. 15*	0.12
Bosset 2004	398 vs. 400	45 Gy versus preop.chemoradiation (5-FU)	22.2 vs. 22.8*	n.s.
Gerard 2006	367 vs. 375	45 Gy versus preop.chemoradiation (5-FU)	26.9 vs. 20.9	n.s.
Sauer 2004	404 vs. 394	Pre- versus postop.chemoradiation (5-FU)	36 vs. 34	0.68
Gerard 2010	293 vs. 291	Cap vs. CapOx preop.chemoradiation	33.8 vs. 30.6	n.s.

\* Критерии послеоперационных осложнений не были определены

Таблица 2. Частота несостоятельности анастомоза и повторных хирургических вмешательств в рандомизированных исследованиях.

Исследования	Частота несостоятельности анастомозов (%)	P-значение	Частота повторных оперативных вмешательств.	P-значение
Marijnen 2002	11 vs.12	n.s	14.8 vs. 13.6	n.s.
Vujko 2004	Не указаны		12 vs. 9	0.38
Bosset 2004	Не указаны		Не указаны	
Gerard 2006	7.6 vs. 7.4	n.s	Не указаны	
Sauer 2004	11 vs.12	0.77	Не указаны	
Gerard 2010	18.9 vs. 16.7 *	n.s	12.9 vs. 12.5	0.9.

\*Частота анастомотических фистул потребовавших хирургического вмешательства; дополнительно фистулы леченые консервативным путем.: 8.5% vs. 7.7%; n.s.

стом, а в некоторых данные о частоте формирования первичных протективных стом и тех что были сформированы вследствие развития осложнений [7,17].

Летальность среди больных не получавших и получавших неoadъювантную терапию не была одинаковой [1, 2, 9-11, 12, 24]. Было установлено, что радиохимиотерапия усиленная оксалиплатиной не сопровождалось повышением летальности. [13,14].

**Поздние побочные эффекты.** Улучшение результатов лечения больных с раком прямой кишки направлены на уменьшение поздних побочных эффектов неoadъювантной радиохимиотерапии, улучшение функциональных результатов и качества жизни больных.

Однако результаты изучения поздних функциональных изменений у 597 больных согласно исследованию Dutch TME trial были не обнадеживающие. (Табл.3) [25]. При этом пациенты с локальными рецидивами были исключены из этого исследования. Через 5 лет после первичного лечения, 68% больных получивших неoadъювантную радиотерапию отмечали недержание кала днем и 32% больных ночью. Это на 24% и 15% соответственно больше чем у больных не получавших радиотерапию. Здесь отмечалось статистически достоверная разница в количестве актов дефекации, потери крови и слизи. [25]. Использование памперсов как следствие недержания кала отмечалась у 56% больных перенесших лучевую терапию, в группе не облученных больных этот показатель составил 33% ( $p < 0.001$ ) [25]. Фракционированная дефекация с чувством неполного опорожнения наблюдалось у 35-58% больных получивших неoadъювантную терапию [26-28]. . Таким образом у больных перенесших неoadъювантную радиотерапию отмечалась значительное ухудшение социальной жизни [25].

Таким образом из вышесказанного видно, что качество жизни больных после лучевой терапии без стомы значительно хуже аналогичной группы больных не получавших неoadъювантного лечения. При наличии стомы качество жизни в этих группах больных не отличаются. [25]. Было отмечено, что ухудшение функции сфинктерного аппарата может быть настолько сильным что ряд пациентов предпочли бы иметь постоянную стому [25].

Эти результаты довольно интересны, так как основной целью предоперационной лучевой и химиолучевой терапии является повысить процент сфинктерсохраняющих операций. [2]. Обще- признанным является тот факт, что качество жизни больных со стомой значительно хуже, поэтому сфинктер сохраняющие операции пользовались большим приоритетом. [5]. Однако когда ультранизкие анастомозы вошли в широкую практику, снижение качества социальной жизни стало наблюдаться как у больных

со стомой так и у больных перенесших ультранизкие резекции прямой кишки. [30]. Естественно, что хирургические и онкологические принципы часто не совпадают с требованиями пациентов. [31] Опрос проведенный среди здоровых людей показал, что они предпочли бы лечение с наилучшими функциональными результатами, даже учитывая высокий риск местного рецидива. [31] В другом исследовании не только пациенты, а также хирурги и онкологи сделали ставку на лучшее качество жизни. 52 % опрошенных пациентов, 88 и 90% хирургов и онкологов предпочли бы избежать колостомы [6].

Работа выполненная норвежской группой оценило функциональные результаты лечения 199 пациентов через 4,8 лет после начала лечения, и выявило значительную корреляцию между недержанием жидкого стула и общим качеством жизни. [29]. При сравнении отдаленных результатов лечения, через 15 лет после перенесенной лучевой терапии у 69% больных в этой группе имелись проблемы с недержанием кала, в то время как в группе больных не получавших лучевую терапию этот показатель составил 43%. [32]

Неoadъювантная радиохимиотерапия также сопровождалась идентичными или еще худшими функциональными результатами (Таблица 3) [35,36]. Хорошая функция анального сфинктера была установлена лишь в одном исследовании сравнивавшим неoadъювантную химиолучевую и лучевую терапию 11% и 30% соответственно. [36]

Данные относительно недержания мочи после лучевой терапии довольно непостоянные. Изучая отдаленные результаты лечения больных получивших неoadъювантную лучевую терапию исследование Dutch TME trial данной корреляции не обнаружило. Однако эта зависимость было обнаружено норвежской группой сравнившей результаты лечения 191 больного получивших неoadъювантную лучевую терапию. [25,29, 37].

Согласно Dutch TME trial в течение первых 2 лет после начала лечения значительно ухудшается и сексуальная активность мужчин и женщин получивших лучевую терапию. [38]

У мужчин и эректильная функция и эякуляция значительно ухудшались после неoadъювантной радиотерапии 5x5 Gy. [38] Однако является ли этот эффект следствием влияние лучевой терапии на автономные нервы таза либо он связан с непосредственным повреждением нервов во время операции до сих пор остается темой для дискуссий. [40]

Перелом бедра довольно редкое отдаленное повреждение, однако риск развития его увеличивается у облученных пациентов [29, 41]. Согласно исследованию норвежской группы Bruheim et al. частота развития перелом костей таза была в 5 раз выше у больных перенесших лучевую терапию (5% и 1%

соответственно) [29]. Далее женский пол оказался предрасположен к постлучевым переломам в сравнении с мужским полом. [42] Хотя отдаленные результаты исследования Dutch TME trial относительно переломов бедра не выявило никакой корреляции с проведенной неoadъювантной лучевой терапией. [25]

Относительно развития метастатической опухоли после проведенной лучевой терапии, согласно данным Swedish Rectal Cancer Trial исследовавших более 20,910 пациентов, это явление довольно редкое и частота развития не отличалась среди больных получавших и не получавших лучевую терапию. [44]

Развитие анальных и поздних анастомотических стриктур было отмечено в ряде публикаций. [35,45]. Хотя согласно результатам Dutch TME trial частота развития данных осложнений не отличалась среди больных получавших и не получавших лучевую терапию, также данные не отличались у больных получивших неoadъювантную и адъювантную радиотерапию. [25,45]

жим, приходится смириться с гипердиагностикой и возможностью развития у этой группы больных ранних и поздних побочных эффектов от лечения.

Особый интерес представляют больные с раком прямой кишки имеющие показания к проведению неoadъювантной радиохимиотерапии, но у которых эффект от лечения практически отсутствует. К сожалению до настоящего времени отсутствует унифицированный предиктивный фактор, который позволяет предугадать ответ на химиолучевую терапию.

В заключение можно сказать что поздние побочные эффекты от неoadъювантной радиохимиотерапии до сих пор полностью недооценены и оказывают серьезное влияние на социальную жизнь и качество жизни больных, вследствие ухудшения аноректальной функции, эректильной дисфункции. До сих пор нет четкой системы сбора данных о ранних и поздних побочных эффектах неoadъювантной терапии. Плохие функциональные результаты хирургии рака прямой кишки усугубляются побочными эффектами от неoadъювантной терапии. И довольно часто перед

Таблица 3. Поздние функциональные результаты

Исследования	Кол-во больных	Терапия	Контрольное обследование (сред.годы)	Недержание кала (%)	P-значение
Peeters 2005	177 vs. 185	5x5Gy versus TME	5,1	62 vs.38*	<0.001
Pollack 2006	21 vs. 43	5x5Gy versus хир. вмешательства без TME	14	57 vs.26	0.013
Braendengen 2006	18vs.19	Предопер. Радиотерапия versus предопер. радиохимиотерапия	4-12	58vs. 38° 75 vs.56 Δ	
Coco 2007	100	50.4 Gy	12	46 Δ 14 ¥	
Urso † 2006	12	Пред- и постоперационная	19 mths	75 ¥	
Bruheim †2010	69vs.240	Пред- и постоперационная versus TME	4,8	71 vs. 58 Δ 52 vs. 13 ¥	0.01 <0.001

\* недержание кала днем; недержание кала ночью: 32 vs. 17%(P=0.001); ° недержание стула;

Δ недержание газа; ¥ определяется- как необходимость использования памперсов

†Urso (2006): Предоперационная химиолучевая терапия (50.4Gy) с 5-FU и oxaliplatin, послеоперационная химиотерапия на основе 5-FU.

Bruheim (2010): Пред и после операционная лучевая терапия (50Gy) с химиотерапией (в 40% неoadъювантная , в 75% адъювантная).

**Обсуждение.** В более чем 18 % случаев больным вследствие гипердиагностики ставится стадия cT3N0[2] и больные направляются на предоперационную радиохимиотерапию. Однако, эта гипердиагностика оправдана, так как в 22% случаях с pT3 опухолями определялись ранее не обнаруженные метастатические лимфоузлы в мезоректуме, и у этих больных высокий риск развития местного рецидива при адъювантном режиме лечения.[46] Таким образом с целью включения большего количества пациентов с раком прямой кишки в неoadъювантный ре-

пациентом стоит выбор между соблюдением онкологических принципов лечения либо улучшенным качеством жизни.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, радиохимиотерапия, качество жизни.

## LİTERATUYA

1. Kapiteijn E., Marijnen C., Nagtegaal I. et al. Preoperative radiotherapy with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2001, v.345, p.638-646.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2004, v.351, p.1731-1740.
3. Rodel C., Martus P., Papdopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, v.23, p.8688-8698.
4. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Long-term analysis of 566 ypCR patients. // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 2008, v.72, p.99-107.
5. MacDonald L., Anderson H. Stigma in patients with rectal cancer: a community study. // *J. Epidemiol. Community Health*, 1984, v.38, p.284-290.
6. Solomon M., Pagar C., Keshava A. et al. What do patients want? Patients preferences and surrogate decision making in the treatment of colorectal cancer. // *J. Dis. Colon. Rectum*, 2003, v.46, p.1351-1357.
7. Marijnen C., Kapiteijn E., van de Velde C. et al. Acute side effects and complications after shortterm preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2002, v.20, p.817- 825.
8. Frykholm G., Sintorn K., Montelius A. et al. Acute lumbosacral plexopathy during and after preoperative radiotherapy of rectal adenocarcinoma. // *J. Radiother Oncol.*, 1996, v.38, p.121-130.
9. Bujko K., Nowacki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. // *J. Radiother Oncol.*, 2004, v.72, p.15-24.
10. Gerard J., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancer: results of FFC0 9203. // *J. Clin. Oncol.*, 2006, v.24, p.4620-4625.
11. Bosset J., Calais G., Daban A. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. // *Eur. J. Cancer*, 2004, v.40, p.219-224.
12. Hofheinz R., Wenz F., Post S. et al. Caecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo-) adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Safety results of a randomized, phase III trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, p.118-124.
13. Aschele C., Pinto C., Cordio S. et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, p.167-171
14. Gérard J., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28, p.1638-1644.
15. Weiss C., Arnold D., Dellas K., et al. Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: a pooled analysis of three prospective phase I-II trials. // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 2009, v.78, p.472-478.
16. Buie W., MacLean A., Attard J. et al. Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. // *J. Dis. Col. Rectum*, 2005, v.48, p.1868-1874.
17. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. // *J. Clin. Oncol.*, 1999, v.17, p.2396-2402.
18. Sebag-Montefiore D., Stephens R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. // *Lancet*, 2009, v.373, p.811-820.
19. Mathiessen P., Hallbj ck O., Andersson M. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. // *J. Colorect. Dis.*, 2004, v.6, p.462-469.
20. Lyall A., McAdam T., Townend J., Loudon M. Factors affecting anastomotic complications following anterior resection in rectal cancer. // *J. Colorect. Dis.*, 2006, v.9, p.801-807.
21. Horisberger K., Hofheinz R., Palma P. et al. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? // *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2008, v.23, p.257-264.
22. Bosset J., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. // *N. Engl. J. Med.*, 2006, v.355, p.1114-1123.
23. Bujko K., Nowacki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. // *Br. J. Surg.*, 2006, v.93, p.1215-1223.
24. Ulrich A., Weitz J., Slodczyk M. et al. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 2009, v.75, p.129-136.
25. Peeters K., van de Velde C., Leer J. et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: Increased bowel dysfunction in irradiated patients – A Dutch Colorectal Cancer Group Study. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, v.23, p.6199-6206.
26. Bujko K., Nowacki M., Oleodski J. Sphincter preservation after short-term preoperative radiotherapy for low rectal cancer. // *J. Acta Oncol.*, 2001, v.40, p.593-601.
27. Temple L., Wong W., Minsky B. The impact of radiation on functional outcomes in patients with rectal cancer and sphincter preservation. // *J. Sem. Radiat. Oncol.*, 2003, v.13, p.469-477.
28. Coco C., Valentini V., Manno A. et al. Functional results after radiochemotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer. // *Int. J. Colorectal Dis.*, 2007, v.22, p.903-910.
29. Bruheim K., Guren M., Skovlund E. et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 2010, v.76, p.1005-1011.
30. Sprangers M., Taal B., Aaronson N., te Velde A. Quality of life in colorectal cancer: Stoma vs. nonstoma patients. // *J. Dis. Colon Rectum*, 1995, v.38, p.361-369.
31. Kennedy E., Schmocker S., Victor C. et al. Do patients consider preoperative chemoradiation for primary rectal cancer worthwhile? // *J. Cancer*, 2011, v.117, p.2853-2862.
32. Pollack J., Holm T., Cedermark B. et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. // *Br. J. Surg.*, 2006, v.93, p.1519-1525.
33. Havenga K., Enker W., McDermott K. et al. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. // *J. Am. Coll. Surg.*, 1996, v.182, p.495-502.
34. Maurer C., Z'graggen K., Renzulli P. et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. // *Br. J. Surg.*, 2001, v.88, p.1501-1505.
35. Urso E., Serpentine S., Pucciarelli S. et al. Complications, functional outcome and quality of life after intensive preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. // *Eur. J. Surg.*

- Oncol., 2006, v.32, p.1201-1208.
36. Brundengen M., Tveit K.M., Bruheim K. et al. () Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer: resulty from a randomized phase III study. // Int. J. Radiat. Biol. Phys., 2010 Epub ahead of print. PMID: 20932687
  37. Lange M., Marijnen C., Maas C. et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. // Eur. J. Cancer, 2009, v.45, p.1578-1588.
  38. Marijnen C., van de Velde C., Putter H., et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. // J. Clin. Oncol., 2005, v.23, p.1847-1858.
  39. Bruheim K., Tveit K., Skovlund E. et al. Sexual function in females after radiotherapy for rectal cancer. // J. Acta Oncol., 2010, v.49, p.826-832.
  40. Lange M., Maas C., Marijnen C. et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. // Br. J. Surg., 2008, v.95, p.1020-28.
  41. Baxter N., Habermann E., Tepper J. et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. // JAMA, 2005, v.294, p.2587-2593.
  42. Herman M., Kopetz S., Bhosale P. et al. Sacral insufficiency fractures after preoperative chemoradiation for rectal cancer: incidence, risk factors, and clinical course. // Int. J. Radiat. Biol. Phys., 2009, v.74, p.818-823.
  43. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. // J. Clin. Oncol., 2005, v.23, p.6126-6131.
  44. Kendal W., Nicholas G. A population-based analysis of second primary cancers after irradiation for rectal cancer. // Am. J. Clin. Oncol., 2007, v.30, p.333-339.
  45. Kim C., Kim J., Yu C. et al. Complications after sphincter-saving resection in rectal cancer patients according to whether chemoradiotherapy is performed before or after surgery. // Int. J. Radiat. Biol. Phys., 2010, v.78, p.156-163.
  46. Guillem J., Dñaz-Gonzalez J, Minsky B. et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. // J. Clin. Oncol., 2008, v.26, p.368-373.
  47. Peeters K., Marijnen C., Nagtegaal I. et al. The TME Trial after a median follow-up of 6 years. Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. // J. Ann. Surg., 2007, v.246, p.693-701.
  48. Nagtegaal I., Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? // J. Clin. Oncol., 2008, v.26, p.303-312.

# SƏTHİ SİDİKLİK TÖRƏMƏLƏRİNİN DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİNDƏ MÜASİR BAXIŞLAR

*E.C.Qasimov, A.F., Əhadov Y.M. Astanov.  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

## CURRENT APPROACHES IN DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SUPERFICIAL MALFORMATIONS OF URINE BLADDER

*E.Gasimov, A. Ahadov, Y.Astanov*

The individual and complex use of modern radiology methods in diagnostics of urine bladder malformations leads to the confirmation of the diagnosis in early stages of the disease and provides opportunity for a less traumatic and organ-saving surgeries.

**Key words:** Bladder cancer, resection of the bladder, USG, CT, MRI

Sidik kisəsi xərçəngi ümumi bədxassəli şişlərin 4%-ni, sidik cinsiyyət sistemi şişlərinin 40-50 %-ni təşkil edərək prostat vəzi xərçəngindən sonra ikinci yeri tutaraq son zamanlar tez-tez rast gəlinir [1,2]. Xəstəliyin rast gəlmə tezliyinin artmasına baxmayaraq erkən diaqnoz qoyulması və invaziya dərəcəsinin müəyyən edilməsi hazırkı dövrdə bir o qədər də yüksək səviyyədə deyildir. Ona görə də adı çəkilən patologiyaların diaqnostika və müalicəsi uroonkoloqların qarşısında duran aktual məsələlərdən biri olaraq qalmaqdadır [3]. Problemin aktuallığı isə xəstələrin ixtisaslaşmış klinikalara vaxtında müraciət etməməsi, prosesin invaziya dərəcəsinin dəqiq müəyyən edilməməsi və bununlada radikal müalicə növünün düzgün seçilməməsilə bağlı olmuşdur [4,5]. Müasir dövrdə sidiklik törəmələrinin erkən aşkarlanmasında, invaziya dərəcəsinin müəyyən edilməsində və radikal müalicə növünün seçilməsində çoxlu sayda müayinə və müalicə üsulları mövcuddur. Lakin bir xəstə üzərində bunların hamısını tətbiq etmək həm psixi cəhətdən, həm də iqtisadi baxımdan uyğun deyildir. Belə ki, müayinələrin bir qisminin invaziv olub ağırlaşmalar əmələ gətirməsi, digər qisminin iqtisadi cəhətdən bahalı olması onların praktikada tətbiqini xeyli məhdudlaşdırır [6]. Son zamanlar yeni diaqnostik metodların sürətlə inkişaf etməsi, şüa müayinəsinin yeni texnologiyalarının işlənilib hazırlanmasına və bu metodların imkanlarından ardıcıl istifadə edilməsində yeni üfqlərin açılmasına imkan vermişdir. Məhz bu baxımdan bu sahədə tədqiqat işlərinin aparılmasına böyük ehtiyac duyulmuşdur. Xəstələrin əksəriyyəti ixtisaslaşmış klinikalara gecikmiş mərhələdə müraciət edirlər. Bucer xəstələrin yuxarı sidik yollarında, böyrəklərdə ciddi struktur və funksional dəyişikliklər müşahidə edilir. Buda radikal müalicə növünün seçilməsində müəyyən çətinliklərin yaranmasına səbəb olur [7]. Ümumiyyətlə səthi sidik kisəsi xərçənginin müalicəsi hər şeydən əvvəl erkən qoyulmuş diaqnozdan asılıdır. Belə ki diaqnostikada buraxılan hər bir səhv, yəni prosesin invaziya dərəcəsinin

düzgün qiymətləndirməməsi müalicə taktikasına öz mənfi təsirini göstərir. Aparılan müalicənin növündən asılı olmayaraq sidik kisəsi xərçənginin müalicəsində əsas məqsəd əməliyyatdan sonra xəstələrin rahat, sağlam və keyfiyyətli uzun müddət yaşaması olmuşdur. Müasir dövrdə xəstəliyə diaqnoz qoyulması kompleks şəkildə aparılaraq sidiklikdə şiş toxumasının sayı deyil, eyni zamanda prosesin yerli yayılma dərəcəsinə və metastazların vaxtında erkən aşkarlanmasına və bununlada radikal müalicə növünün seçilməsinə əsaslanır [8,9]. Sidik kisəsi xərçənginin ilkin diaqnostikası və mərhələsinin təyini kompleks şəkildə aparılan şüa metodlarına (kompüter tomoqrafiya, ultrasəs müayinəsi və maqnit-rezonans tomoqrafiyası) əsaslanır [6, 8, 9]. Apardığımız tədqiqatın məqsədi aşağıda adı çəkilən patologiyaların sidik kisəsində yerləşməsinə, invaziya dərəcəsinin müəyyən edilməsində müasir şüa müayinə metodlarının imkanlarının qiymətləndirilməsinə əsaslanmışdır. Beləliklə, bu deyilənlərdən aydın olur ki, səthi sidiklik törəmələrinin diaqnostikası, radikal müalicə taktikasının seçilməsi və operasiyadan sonra residivlərin erkən müəyyən edilməsi onkouroloqların qarşısında duran ən aktual məsələlərdən biri olduğu üçün bu sahədə tədqiqat işlərinin aparılmasına, kompleks müayinə və müalicə üsullarının işlənilib hazırlanmasına böyük ehtiyac duyulur. Biz səthi sidik kisəsi xərçənginin diaqnostikası və müalicəsində mövcud olan üsullar arasında müqayisəli analiz aparmaqla xəstələr üçün rahat, qeyri-invaziv və iqtisadi cəhətdən sərfəli olan üsullar kompleksinin işlənilib hazırlanmasını qarşımıza məqsəd qoymuşuq.

Apardığımız tədqiqat işimizdə mövcud müayinə üsullarından ayrıca və kompleks şəkildə istifadə etməklə sidik kisəsi xərçənginin erkən Ta-T1-T2 mərhələsinə düzgün təyin etməklə xəstələrin keyfiyyətli yaşam tərzini təmin edən müalicə növünün işlənilib hazırlanmasına çalışmışıq.

**Tədqiqatın materialı və metodları:** Tədqiqat işi Azərbaycan Tibb Universitetinin urologiya kafedrasının

Respublika Klinik və Mərkəzi Dənizçilər xəstəxanasının nəzdində olan bazasında 2005-2015-ci illər ərzində SKX diaqnozu qoyulmuş, müayinə və müalicə almış 123 xəstə üzərində aparılmışdır. Xəstələrin yaş həddi 29-77 arasında, bunların 101(82,1%) kişi, 22(17,8%) qadın olmuşdur. Bu xəstələrin 107(86,9%)-də sisik kisəsinin birincili, 16(13,1%)-də isə residiv törəməsi müəyyən edilmişdir. Tədqiqat işimizə daxil olan xəstələrdə müayinələr ümumi qaydalara əsasən aparılmışdır. Tədqiqat işimizi apararkən biz xəstəliyə diaqnoz qoyulmasında qızıl standart hesab olunan müasir müayinə metodlarından ultrasəs, kompüter tomoqrafiya, maqnit-rezonans tomoqrafiya müayinələrindən ayrıca və kompleks şəkildə istifadə etməklə onlar arasında müqayisəli analiz apararaq xəstələr üçün rahat, iqtisadi baxımdan sərfəli müayinələr kompleksinin işlənilməsi, hazırlanmasını qarşımıza bir məqsəd kimi qoymuşuq. Xəstələrdə ilkin diaqnoz qoyulması, törəmənin yerləşdiyi yerin müəyyən edilməsi, sayı, ölçüsü və mənfəzi sıxması hesabına yuxarı sidik yollarında baş verən dəyişikliklərin öyrənilməsi məqsədilə qeyri-invaziv, iqtisadi cəhətdən sərfəli müayinə metodu kimi ultrasəs müayinəsi aparılmışdır. Ultrasəs müayinəsinin köməyiylə nəinki xəstəliyə diaqnoz qoymaq, eləcə də şişin sidiklikdə yerləşməsi, sayı, ölçüsü və qatlara invaziya etməsi, ətraf toxumalarda və yuxarı sidik yollarında baş verən dəyişikliklərin öyrənilməsi və radikal müalicə

(8,1%) xəstədə şiş toxuması sidikliyin arxa divarında, 19 (15,4%) xəstədə ön divarda, 13 (10,6%) xəstədə zirvə nahiyəsində yerləşdiyi müəyyən edilmişdir. Transrektal ultrasəs müayinəsi ağırlı olduğu üçün bütün xəstələr bu müayinənin aparılmasına razılıq verməmişlər, lakin şiş toxumasının yerləşməsindən asılı olaraq 22 xəstəyə bu müayinə aparılmışdır. Müayinə zamanı 9 xəstədə şiş toxuması ön divarda və zirvə nahiyəsində, 3 xəstədə ön yan divarda, 6 xəstədə sol yan arxa, 4 xəstədə sağ yan arxa divarda aşkar edilmişdir. Transrektal ultrasəs müayinəsi olunan xəstələrin 4-də kompüter tomoqrafiya zamanı törəmə deyil yalnız iltihabi prosesin hesabına sidiklik boynunun qalınlaşması, adenomektomiyadan sonra sidiklik boynunun hipertrafiyası diaqnozu qoyulmuşdur. Xəstələrin şikayətlərinə əsasən transrektal ultrasəs müayinəsi aparılaraq diaqnoz təsdiq olunmuş və müvafiq əməliyyat aparılmışdır. Müayinəyə əsasən nəinki törəmənin yerləşməsi hətta sayı, ölçüsü çox dəqiqliklə müəyyən edilmişdir. Xəstələrin 105-də 1 ədəd, 18-də 2 ədəd şişlər aşkar olunmuşdur. Bunların 56-da törəmənin ölçüsü 2-3 sm, 47-də 2,5 -3,5 sm, 20-da 3,5-4,5 sm arasında olmuşdur.

Aparılacaq əməliyyat növünün müəyyən edilməsində törəmənin sidiklikdə yerləşməsi önəmli rol oynadığı üçün əməliyyatdan əvvəl ultrasəs müayinəsinə əsasən təyin edilərək aşağıdakı cədvəl-1-də görüldüyü kimi olmuşdur.

**Cədvəl 1.** Ultrasəs müayinəsinə əsasən sidik kisəsində törəmənin yerləşməsinin müəyyən edilməsi

Törəmənin yerləşməsi	Xəstələrin sayı	
	Mütləq	Nisbi%
1.SK-in sol-yan arxa divarında.	35	28,5%
2.SK-in sağ yan arxa divarında.	33	26,8 %
3.SK-in sağ-sol yan divarında.	13	10,6%
4.SK-in arxa divarında .	10	8,1%
6.SK-in ön divarında.	19	15,4%
7.SK-in zirvə nahiyəsində.	13	10,6%
<b>Cəmi:</b>	<b>123</b>	<b>100 %</b>

növünün seçilməsində əsas rol oynayan regionar limfa düyünlərinin böyüməsi çox dəqiqliklə müəyyən edilmişdir. Ultrasəs müayinəsinin geniş imkanlara malik olması nəzərə alınaraq şiş toxumasının yerləşməsindən asılı olaraq müxtəlif ötürücülərdən istifadə etməklə qarının ön tərəfindən transabdominal, düz bağırsaqdan keçməklə transrektal formasından tədqiqat işimizdə geniş istifadə edilmişdir. Müayinə zamanı 35 (28,5%) xəstədə şiş toxuması sidikliyin sol yan arxa divarında yerləşmiş bunların 6-da şiş toxuması axarların mənfəzinə yaxın yerləşərək sol tərəfli ureterohidronefroz əmələ gətirmiş, 33 (26,8%) xəstədə törəmə sidikliyin sağ yan arxa divarında bunların 7-də şiş toxuması axarın mənfəzinə yaxın yerləşərək yuxarı sidik yollarında hidronefrotik transformasiya əmələ gətirmiş, qalan xəstələrdə isə mənfəzdən 1,5-2 sm aralı yerləşmişdir. 13 (10,6%) xəstədə sağ-sol yan divarda axarların mənfəzindən aralı yerləşsə də əlavə olaraq 1 ədəd boyun nahiyəsində törəmə aşkar olunmuş, 10

Müayinənin köməyiylə nəinki törəmənin sidiklikdə yerləşməsi eyni zamanda aparılacaq əməliyyat növünün seçilməsində önəmli əhəmiyyət daşıyan şiş toxumasının ölçüsü və sayı əməliyyatdan əvvəl USM əsasən dəqiq müəyyən edilmişdir (Cədvəl 2).

Cədvəldən görüldüyü kimi xəstələrin çox hissəsində törəmənin ölçüsü 3,5-4,5sm arasında olmuşdur. Bu xəstələrin 81 –də şiş toxuması nazik əyaqcıq, 42 xəstədə bir qədər enli əyaqcıq üzərində yerləşmişdir.

Aparılacaq əməliyyat növünün seçilməsində prosesin invaziya dərəcəsinin təyini qarşıya qoyulan ən önəmli məsələlərdən biri olmuşdur. Müayinənin köməyiylə əməliyyatdan əvvəl radikal müalicə növünün seçilməsində əsas rol oynayan prosesin invaziya dərəcəsi çox dəqiqliklə təyin edilərək cədvəl-3-də göstərilirdiyi kimi olmuşdur.

Tədqiqat işimizdə xəstəliyə diaqnoz qoyulmasında yalnız qeyri-invaziv müayinə kimi USM-dən deyil



**Cədvəl 2.** *Ultrasəs müayinəsinə əsasən sidiklikdə aşkar olunan törəmələrin ölçüləri*

Törəmənin ölçüləri	Xəstələrin sayı	
	Mütləq	Nisbi
2-3 sm qədər	56	45,5%
2,5-3,5sm qədər	47	38,2%
3,5-4,5sm qədər	20	16,3%
<b>Cəmi:</b>	<b>123</b>	<b>100%</b>

**Cədvəl 3.** *Sidik kisəsi xərçənginə görə orqansaxlayıcı əməliyyat olunan xəstələrin TNM görə qruplaşdırılması*

Prosesin mərhələsi	Xəstələrin sayı	
	Mütləq	Nisbi
T1N0M0	16	13,1%
T2N0M0	31	25,1%
T2aN0M0	13	10,6%
T2bN1M0	12	9,8%
T3N0M0	31	25,1%
T3aN0M0	20	16,3%
<b>Cəmi:</b>	<b>123</b>	<b>100%</b>

bir qədər iqtisadi cəhətdən bahalı olsada K/T və MRT-də istifadə edilmişdir. Müşahidəmizdə olan xəstələrin 43(56,6%)-də kompüter tomoqrafiya, 11(14,5%)-də maqnit-rezonans tomoqrafiya müayinəsi aparılmışdır. Kompüter tomoqrafiya 23 xəstədə vena daxilinə kontrast maddə vurmaqla aparılmışdır. Müayinələrə əsasən aparılacaq əməliyyat növünün seçilməsində önəmli rol oynayan törəmənin sayı, ölçüsü, prosesin yerli yayılması və mərhələsi çox dəqiqliklə müəyyən edilmişdir. Kompüter tomoqrafiyaya əsasən törəmənin sayı 29 xəstədə bir ədəd, 8 xəstədə iki ədəd, 6 xəstədə üç ədəd olmuşdur. Törəmənin ölçüsü 17 xəstədə 2,0-3,0 sm, 18 xəstədə 3,0-4,0 sm, 8 xəstədə 5,0sm, prosesin mərhələsi T1-24, T2-14, T3-5, Maqnit-rezonans müayinəsinə əsasən 7 xəstədə bir, 4 xəstədə isə iki ədəd, törəmənin ölçüsü isə 2,5-4,5sm, T1-3, T2-6, T3-2, xəstə olmuşdur.

sı daha qənaətbəxş hesab olunmuşdur. Orqansaxlayıcı əməliyyatlardan sonra ən xoşagəlməz hal erkən dövrlərdə xəstəliyin residiv verməsi olmuşdur. Residivlərin rastgəlmə tezliyinin azalması əməliyyatı aparən cərrahın təcrübəsindən və əməliyyatdan sonrakı anti-residiv müalicənin planlı təşkilindən asılı olmuşdur. Tədqiqat işimizdə anti-residiv müalicənin təşkili əməliyyatdan bir ay sonra kilinikamızda işlənmiş üsulla planlı sürətdə həyata keçirilmişdir. Orqansaxlayıcı əməliyyatlar müasir dövrdə müxtəlif variantlarda həyata keçirildiyindən tədqiqat işimizdə mövcud şüa müayinə metodlarından ayrıca və kompleks şəkildə istifadə etməklə onlara aid göstərişlər tərəfimizdən dəqiq təyin edilmişdir. Müşahidəmizdə sidiklikdə törəmənin yerləşməsindən, ölçüsündən, invaziya dərəcəsinə asılı olaraq kiçik ölçülü, çoxlu şişlər və güclü dizurik əlamətlər olmayan, boyun nahiyəsinə in-

**Cədvəl 4.** *Şüa müayinə metodlarına əsasən səthi sidik kisəsi xərçənginin invaziya dərəcəsinin müəyyən edilməsi*

Xəstələr	Müayinə üsulları		
	Transabdominal USM	Kompüter tomoqrafiya	Maqnit-rezonans tomoqrafiya
Müayinə olunan xəstələr	123	43	11
Düzgün diaqnoz	90,8%	87,9%	90,9%

Aparılan müayinələrin nəticələrinə və kilinik təcrübəmizə əsasən erkən mərhələlərdə sidiklik törəmələrinin aşkarlanması xəstələr üçün bir o qədər də travmalı olmayan orqansaxlayıcı əməliyyatların icra olunması üçün əsas göstərici hesab olunmuşdur. Buna baxmayaraq səthi şişlərdə 30% hallarda sistektomiya əməliyyatının radikal müalicə hesab olunduğu müxtəlif xarici ədəbiyyat məlumatlarında qeyd edilmişdir. Əməliyyatın ağır və travmalı olması xəstələr tərəfindən bir mənalı şəkildə qəbul edilməmişdir. Bucur xəstələrdə orqansaxlayıcı əməliyyatların icra olunma-

filtrasiya etməyən, selikli qişası total zədələnməyən, sidik kisəsinin tutumu olan, dərin qatlara invaziya etməyən səthi şişlərdə orqansaxlayıcı əməliyyatlar aparılmışdır. Orqansaxlayıcı əməliyyatlar iki formada açıq və qapalı endoskopik üsulla həyata keçirilmişdir. Müşahidəmizdə törəmənin yerləşməsindən asılı olaraq 9(7,4%) xəstədə sidikliyin sol-yan arxa divarının rezeksiyası və sol tərəfli ureterosistoneostomiya, 19(15,6%) xəstədə sol-yan arxa divarın rezeksiyası, 11(8,9%) xəstədə sağ-yan arxa divarın rezeksiyası və sağ tərəfli ureterosistoneostomiya, 24(19,5%) xəstədə sağ-yan arxa divarın rezeksiyası, 11

(8,9%) xəstədə sidiklikdən keçməklə arxa divarın rezeksiyası (S.B.İmamverdiyevin təklif etdiyi üsulla-1998) 25(22,4%) xəstədə sidiklik divarının elektrozeksiyası, 21 (17,2%) xəstədə transuretral rezeksiya (TUR) əməliyyatı icra edilmişdir. Sidik kisəsi xərçənginə görə aparılan orqansaxlayıcı əməliyyatlar aşağıda cədvəldə göstəriləndiyi kimi olmuşdur (Cədvəl 5).

**Cədvəl 5.** Sidik kisəsi xərçənginə görə aparılan orqansaxlayıcı əməliyyatın növləri

Orqansaxlayıcı əməliyyat	Xəstələrin sayı	
	Mütləq	Nisbi%
1.SK-in sağ-yan arxa divarın rezeksiyası,sağ tərəfli ureterosistonestomiya.	11	8,9%
2.SK-in sağ yan arxa divarın rezeksiyası.	24	19,5%
3.SK-in sol yan arxa divarın rezeksiyası,sol tərəfli ureterosistonestomiya.	9	7,4%
4.SK-in sol yan arxa divarının rezeksiyası.	19	15,6%
5.S.B.İmamverdiyevin təklif etdiyi üsulla-1998 sidiklikdən keçməklə arxa divarın rezeksiyası.	11	8,9%
6.Transuretral rezeksiya TUR.	21	17,2%
7.Sidiklik divarının elektrozeksiyası	25	22,4%
<b>Cəmi:</b>	<b>123</b>	<b>100 %</b>

Müşahidəmizdəmizdə orqansaxlayıcı əməliyyat olunan xəstələrin 107 (86,9%-də) birincili şiş olduğundan sidik kisəsi xərçənginə görə ilk dəfə, 16 (13,1%) xəstədə şiş toxuması residiv olduğundan ikinci dəfə adı çəkilən patologiyaya görə təkrar əməliyyat aparılmışdır. Orqansaxlayıcı əməliyyat olunan xəstələrin 36 (29,0%-də) şiş toxuması sidik kisəsinin sol yan və sol yan arxa divarda yerləşərək selikli,selikaltı və səthi əzələ qişasına qədər infiltrasiya etmiş, bunlardan 6 xəstədə törəmə sidik axarının mənfəzini tam, 5 xəstədə hissəvi tutduğu üçün əməliyyatdan əvvəl həmin tərəfdə hidronefrotik transformasiya olduğu üçün kontrastlaşma zəif olmuş, hətta 7 xəstədə kontrast maddə yalnız böyrəklərdə izlənmişdir. Ona görə 9 (7,4%) xəstədə sol böyrəyin funksiyasını bərpa etmək məqsədilə sol tərəfli ureterosistonestomiya əməliyyatı icra olunmuşdur. Xəstələrin 43 (24,5%-də) şiş toxuması sidikliyin sağ-sol yan və arxa divarında aşkarlanmış, bu xəstələrdə proses dərin qatlara invaziya etmədiyi üçün sidiklik divarının rezeksiyası əməliyyatı icra olunmuşdur. Xəstələrin 11 (8,9%) -də proses əzələ qişasını tam əhatə etmiş, bunların 4-də şiş toxuması axarın mənfəzini tam tutmuş, 7 xəstədə mənfəzin bir hissəsini əhatə etmişdir. Bu xəstələrin əməliyyatdan əvvəl 4-də sağ böyrəyin funksiyası olmamış, 7 -də isə aparılan ekskretor uroqrafiya zamanı zəif kontrastlaşma hiss olunmuşdur. Axarların mənfəzini tam tutan və yaxın yerləşən şiş toxuması olan xəstələrdə böyrəyin funksiyasını bərpa etmək məqsədilə sağ tərəfli ureterosistonestomiya əməliyyatı icra olunmuşdur. Əvvəllər sidikliyin arxa divarında yerləşən, dərin qatlara invaziya edən törəmələrdə sistektomiya əməliyyatı mütləq göstəriş sayılırdısa hazırkı dövrdə təcrübəli mütəxəssislərin yetişməsi bu fikirlərin dəyişilməsinə səbəb oldular. Bucür xəstələrdə orqansaxlayıcı əməliyyatın aparılmasını məqsəduyğun hesab etdilər. Müşahidəmizdə sidik kisəsinin arxa divarında şiş toxu-

ması aşkar olunan, əzələ və bütün qatlara invaziya edən 11(8,9%) xəstədə professor İmamverdiyevin (1998-ci ildə) təklif etdiyi üsulla sidiklikdən keçməklə arxa divarın rezeksiyası əməliyyatı aparılmışdır. Xəstələrin 3-də iki tərəfli ureterosistonestomiya əməliyyatı icra olunmuşdur. Axarların mənfəzindən aralı yerləşən bütün qatlara invaziya etməyən, yalnız səthi əzələ qatına

invaziya edən yuxarı sidik yollarında durğunluq əmələ gətirməyən 25(22,4%) xəstədə sidiklik divarının elektrozeksiya əməliyyatı aparılmışdır. Hazırkı dövrdə xəstələrin əksəriyyəti prosesin invaziya dərəcəsiindən asılı olmayaraq qapalı əməliyyatın aparılmasına meyilli olmuşlar. Ədəbiyyat məlumatlarında da sidik kisəsinin xərçənginin səthi formasında transuretral rezeksiyanı bəzi mütəxəssislər qızıl standart hesab edirlər [8.9]. Sidik kisəsi xərçənginin son diaqnostik variantında törəmənin yerləşməsi və invaziya dərəcəsi müəyyən olunduqdan sonra bu əməliyyatın aparılıb aparılmaması qərarının verilməsi mütəxəssislər tərəfindən uyğun sayılmışdır. Bəzi müəlliflər isə TUR əməliyyatından sonra residivin rast gəlmə tezliyinin yüksək olmasını, hətta törəmənin sağlam toxuma səviyyəsindən götrüldükdən və mukozektomiyadan sonra da 40-60% olduğunu qeyd etmişlər [3.6]. Əməliyyatdan sonra residivin rast gəlmə tezliyinin yüksək olması hər şeydən əvvəl əməliyyatı aparın cərrahın bu sahədə yüksək bilik və təcrübəsinin olmasından, əməliyyata göstərişlərin düzgün seçilməsindən, əməliyyat zamanı şiş toxumasının tam sağlam toxuma səviyyəsindən götrülməsindən, prosesin invaziya dərəcəsiindən asılı olmuşdur. Tədqiqat işimizdə bu suallar tam cavablandırıldığından və əməliyyat zamanı yuxarıda qeyd olunan prinsiplərə ciddi riayət edildiyindən 21 (17,2%) xəstədə transuretral rezeksiya əməliyyatı aparılmışdır. TUR əməliyyatı olunan xəstələrdə şiş toxuması nazik əyaqçıq üzərində olaraq dərin qatlara invaziya etməmişdir. Aparılan müalicənin növündən asılı olmayaraq sidik kisəsi xərçənginin müalicəsində əsas məqsəd əməliyyatdan sonra xəstələrin rahat, sağlam və keyfiyyətli uzun müddət yaşaması olmuşdur. Əməliyyat zamanı bütün xəstələrdə çıxarılmış makropreparatın poto-histoloji müayinəsi olunmuşdur. Müayinənin cavabına əsas keçid hüceyrəli-55 (44,7%) G1-21, G2-13, G3-15, GX-6, Yastı hüceyrəli 36(29,2%) G1-16, G2-12,

G3-8, adenokarsinoma 19 (16,6%) G1-8, G2-4, G3-3, GX-4, malignizasiya etmiş papilloma 13 (11,4%) G1-5, G2-2, G3-3, GX-3. Xəstələrin çox hissəsində patohistoloji cavab keçid və yastı hüceyrəli yüksək diferensasiya etmiş xərçəng olmuşdur. Əməliyyatdan sonrakı dövrü fəsadsız keçən və uzun müddət residiv verməyən xəstələrin patohistoloji cavabında buçür olmuşdur. Əməliyyatdan 4-5 həftə sonra residivin rast gəlmə tezliyini azaltmaq məqsədilə yarası birincili sağalan xəstələrə klinikamızda işlənmiş və tətbiq olunmuş üsulla endovezikal kimyəvi dərman terapiyası aparılmışdır. Dərmanlar hər dəfə 30-50 mq olmaqla həftədə bir dəfə 8 həftə, ayda iki dəfə 2 ay, ayda bir dəfə 8 ay 20-30 ml fizoloji məhlulda həll edilərək sidikliyə yeridilmişdir. Preparat yeridilənə qədər xəstə sidiyə getməklə sidikliyi boşaldır, nazik kateterlə 20-50 mq dərman 10-15 ml fizoloji məhlulda həll edilərək sidik kisəsinə yeridilir və 2 saat saxlandıqdan sonra sidiyə getməklə boşaldılır.

Beləliklə tədqiqat işimizdə müasir şüa müayinə metodlarından ayrıca və kompleks şəkildə istifadə etməklə sidiklik törəmələrinə erkən diaqnoz qoymaq, bunulada xəstələr üçün rahat, az travmalı orqansaxlayıcı əməliyyatın sərfəli variantını icra etmək mümkün olmuşdur. Məhz buna görə alınan nəticələr başqa klinikalarda alınan nəticələrdən xeyli fərqli olmuşdur. Bu da onunla izah edilir ki, operasiya zamanı onkoloji prinsiplərə ciddi riayət edilmiş, radikalizm tam gözlənilmiş, əməliyyatdan sonra klinikamızda işlənmiş üsulla anti-residiv endovezikal müalicə ardıcıl aparılmışdır.

**Açar sözlər:** Sidik kisəsi xərçəngi, USM, K/T, MRT, sidikliyin rezeksiyası

## ƏDƏBİYYAT

1. Имамвердиев С.Б., Искендеров А.И. Лучевая диагностика опухолей мочевого пузыря // Ж.Сагламлыг, 1996, №6, с.31.
2. Edsmur F., Esposti P.L. Лучевая терапия при раке мочевого пузыря // МРЖ, 1986, №8, с.16-17.
3. Grimm M., Steinhoff C., Simon X. et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. // J. Urol, 2003, v.170, p.433-437.
4. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря. // Ж.Онкоурология, 2009, №4, с.41-46
5. Shim J., Cho K., Choi Y. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. // J. Virchows Arch., 2008, v.452, p.353-362
6. Sylvester R., Van der Meijden A., Oosterlinsk W. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta – T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. // J. Eur. Urol., 2006, v.49, p.466-477.
7. Quiñtero A., Alvares-Kindelan J., Luque R.J. Ki-67 MIB1 labeling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. // J. Clin Pathol 2006, v.59, p.83-88.
8. Ozden E., Turgut A., Turkolmez K. et al. Effect of bladder carcinoma. // Location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. // J. Urology, 2007, v.69, p.884-892.
9. Wonq-You Chennong J., Wood Word P. et al. Neoplasms of the urinary bladder. // J. Rociologie-pathologic correiation Radio Graphics, 2006, v.26, p.553-580.

## BRONX GÜDÜLÜNÜN NATAMAMLIĞININ PROFİLAKTİKASI

Ə.A.Soltanov, R.R.Bağirov, A.Q. Hətəmov, Y.Q.Qocamanov.  
Milli Onkologiya Mərkəzi Bakı ş.

### PROFILAXSY OF BRONCHUS STUMP LEAKAGE

A.Soltanov, R.Baghirov, A.Gatamov, Y.Gojamanov

Postpneumonectomy bronchial cuff insolvency is unavoidable and naturally going complex pathological condition caused by necrotic and necrobiotic processes. An intact bronchial cartilaginous' semi-ring is the only substrat providing stability of bronchial cuff to high efforts in disadvantageous situations in early postoperative period after pulmonectomy. So, the system of prophylactic manipulations like proper handling of bronchial cuff, closing by feed flap and pleural cavity drainage in the most cases could prevent bronchial cuff insolvency and bronchial fistula formation.

**Key words:** Lung cancer, pneumonectomy, bronchus stump

Pnevmonektomiyadan sonra bronx güdülünün natamamlığı və bununla əlaqədar yaranmış bronxoplevral fistul və plevranın empieması müasir torakal cərrahiyyənin ən aktual problemləri olaraq qalır. Mövcud ağırlaşmanın müalicəsi çox çətin, əziyyətli və ekonomik cəhəddən bahalı prosesdir [3,7]. Bu istiqamətdə aparılmış çoxsaylı tədqiqatlara baxmayaraq bronx güdülü natamamlığının patogenezi və mümkün profilaktik tədbirləri sonadək öyrənilmiş hesab etmək olmaz [4,11,12]. Bir çox tədqiqatçılar mövcud problemin yaranmasında bronx güdülünün sağalmasına təsir edən qeyri-məqbul amilləri ön plana çəkirlər. Bunlara toxumaların əməliyyatla bağlı travmatizm, onların qan təchizatının pozulması, toxuma uyumsuzluğu eyni olmayan qat və toxumaların tikilməsi və s. aid edilir. Bronx güdülünün cərrahi işlənməsi üçün tətbiq olunan metodların çox olması da bununla izah olunur. Aydındır ki, bronx güdülünün işlənilməsində tətbiq olunan bütün metodlar hər bir cərrahın praktikasında geniş istifadə edilə bilməz. Bronxial fistulların profilaktikası üçün demək olar ki, ən çox tövsiyə olunan tədbir bronx güdülünün qan təchizatının qorunmasıdır. Yalnız bu məqsədlə də bronx güdülünün boylama oxuna münasibətdə tantal tikişlərin boylama düzülüşü vəziyyətində tikən "UKB" və "UB" kimi mexaniki tikiş aparatları icad edilmişdir.

Lakin, bu tikiş aparatlarından indiki dövrdə də nadir hallarda istifadə edilir. Üstünlük daha çox bronx güdülü oxuna perpendikulyar tikən "UKL" və "UO" tipli tikiş aparatlarına verilir ki, bu aparatlar öz-özlüyündə tantal tikişlər sahəsində bronxun qan təchizatını daha çox pozur. Buna baxmayaraq "UKL" və "UO" tipli tikiş aparatlarının tətbiqi zamanı bronx güdülünün natamamlığı katastrofik bir həddə çatmadığından hazırkı dövrdə də geniş tətbiq olunmaqdadır. Bronx güdülünün natamamlığının profilaktikası üçün əsas məqamlardan biri bronx güdülünün plevrizasiyasıdır. Bu məqsədlə bronx güdülünün

qapadılması və qan təchizatının yaxşılaşdırılması üçün qidalandırıcı damar ayaqçığı üzərində mediastinal və yaxud parietal plevra loskutunun, perikard, diafraqma, böyük piylik və əzələ loskutları geniş tətbiq olunmaqdadır [8,13,14]. Bu halda belə bronx güdülü ilə loskut arasında ümumi damar anastomozlarının formalaşması 2-3 həftədən tez baş vermir. Nəzərə alsaq ki, bronx güdülünün natamamlığı elə ilkin əməliyyat sonrası dövrdə rast gəlinir, elə isə əməliyyatın ilk günlərində bronx güdülünün sağalmasında plevrizasiyanın hansı rolu vardır. Bu sualların cavabı bir çox elmi nəşrlərdə öz əksini tapmışdır [5,6,9,10]. Bu məqalələrdə kliniki-eksperimental tədqiqatların nəticələri təqdim olunur və göstərilir ki, 1). Bronx güdülünün işlənilməsinin bütün metodları zamanı bronxial arteriyaların istənilən anatomik variasiyasına baxmayaraq bronx güdülünün yalnız tikişlərdən proksimal hissəsində yaxşı vaskulyarizasiya qeyd edilir və distal hissəsində isə demək olar ki, qan təchizatı olmur; 2). Bronx güdülünün işlənilməsinin istənilən metodundan sonra (eksperimentdə itlər üzərində) bronx güdülünün əlavə qan təchizatı mediastinal plevra və ağciyər bağı arteriyaları vasitəsilə 7-10 gündən tez olmayaraq təmin olunur; 3). Bronx güdülü tikişinə düşən sıxılmış və deformasiya olunmuş toxumalarda dərin nekrotik proseslər baş verir. Yalnız əməliyyatın 12-ci sutkasından başlayaraq nekrotik proseslərlə yanaşı qığırdaqüstlüyü hüceyrələrinin proliferasiyası baş verir. Eksperimentdə bronxun tikiş sahəsinə düşmüş və dağılmış qığırdaqların tam reqressiyası hətta 7 aydan sonra belə müşahidə edilmir. Bronx güdülünün sağalmasının birincili və ikincili tipli olması ayrd edilir. Birincili tip bronxun bir-birinə yaxınlaşmış daxili səthlərinin hesabına birləşməsi, ikincili tip zamanı isə peribronxial formalaşmış birləşdirici toxuma "qapağı" hesabına bronx güdülünün qapanmasıdır.

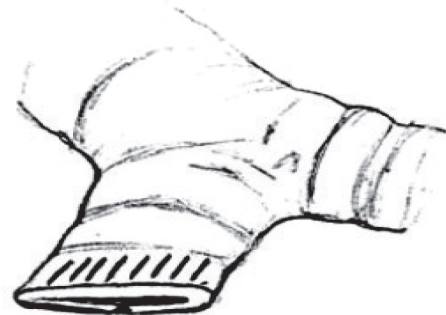
Buna baxmayaraq mövcud problemə aid əksər

nəşrlərdə aşağıdakı vacib suallar cavablandırılı bilməmişdir. Beləki, əməliyyatın ilk 1-7 sutkalarında nə vaxt ki, nekrobiotik və nekrotik proseslər kəskin inkişaf edir və bunun müqavilində reperativ proseslər hələki başlamamışdır, bəs bu halda bronx güdülünün hermetikliyi nəyin hesabına təmin edilir? İkinci bronx güdülünün plevrizasiyası və mexaniki tikişin əlavə bərkidilməsinin hansı müsbət tərəfi vardır?

B.V. Лишенко (2010) [1,2] pnevmonektomiyadan sonra bronx güdülü natamamlığının patogenetik əsaslandırılmış profilaktik tədbirləri işləyib hazırlamaq üçün 24 it üzərində eksperimental müayinə, meydilər üzərində 600-dən çox traxeobronxial kompleksin müayinəsini, 1500 bronxoskopiya və 130 kompüter tomoqrafiya nəticələrini tədqiq etmişdir. Aparılmış müayinələr göstərmişdir ki, bronx mürəkkəb orqandır və toxuma strukturu individual dəyişkənliyi ilə həddən ziyadə fərqlənir. Bunlara ilk növbədə baş bronxun köndələn kəsiyinin forması, qığırdaq yarımhalqalarının traxeyanın bifurkasiyasında və sağ baş bronxda konfigurasiyası, həmçinin müxtəlif şöbələrdə bronx divarının qalınlığı aiddir. Bütün bu parametrlər əsasən mexaniki tikiş aparatlarının tətbiqi zamanı bronx güdülünün sonrakı vəziyyətini təyin edən əsas amillərdir. Heyvanlar üzərində eksperimental tədqiqat apararkən pnevmonektomiyadan sonra bronx güdülündə nekrobiotik və nekrotik prosesləri təsdiqləyən faktlar üzə çıxmışdır. Bronx güdülündə göstərilən proseslərin ən yüksək həddi əməliyyatın 5-7 sutkalarına təsadüf edir ki, bu zaman onun bərkliyi 40-50% zəifləyir, bu isə öz-özlüyündə güdülün hermetikliyinin pozulmasına səbəb olur. Bronx güdülünün möhkəmlənməsi prosesləri əsasən 7-9-cu sutkalarda baş verir ki, bu da onun ətrafında birləşdirici toxuma “qapağının” əmələ gəlməsi və yaxud bronx güdülü divarlarının daxildən bitməsi hesabına yaranır. Təəssüflər olsun ki, reperativ və nekrobiotik proseslərin hansının üstünlük təşkil edəcəyini əvvəlcədən proqnozlaşdırmaq çətindir. Aparılmış müayinələr göstərmişdir ki, destruktiv dəyişikliklərə uğrayan bronx güdülündə nekrobiotik, nekrotik və reperativ proseslər qanunauyğun olaraq eyni vaxta baş verir. Aparılmış müayinələr nəticəsində hesab etmək olar ki, qeyd edilən dəyişikliklərin inkişaf intensivliyi və dərinliyi bronx güdülünün formalaşmasında iştirak edən membranöz hissənin formasından – onun çox nazik, incə və az həyat qabiliyyətli olmasından və həmçinin qığırdaqüstlüyündə yerləşmiş qığırdaq yarımhalqalarının travmatizasiyasının dərinliyindən asılıdır. Qığırdaqüstlüyü ilkin əməliyyatsonrası dövrdə bronx güdülünün möhkəmliyini təmin edən əsas strukturlardan biridir. Bu struktur nəqədər çox zədələnməyə məruz qalarsa uyğun olaraq bronx güdülü daha çox öz möhkəmliyini itirir. Bronx güdülünün tam möhkəmlənməsində və sağalmasında iştirak edən yeni damar şəbəkəsinin formalaşmasında qeyri-qənaətbəxş 1,5-2 həftəlik periodu keçmək üçün bronxun zədələnməmiş qığırdaq yarımhalqalarının

və qığırdaqüstlüyünün əhəmiyyəti çox böyükdür. Bu zaman bronx güdülünün birincili, ikincili və yaxud qarışıq tipli etibarlı sağalması üçün hermetikliyi təmin edilmiş olur. Ayrıca olaraq bir sıra alınmış qanunauyğunluqları qeyd etmək lazımdır. Birincisi bronx güdülünün birincili tipli sağalması çox vaxt mexaniki tikiş aparatından istifadə olunması zamanı aparatın “qanadları” arasında sıxılmış bronxun daxili səthlərinin yaxınlaşması və beşinci qat – incə selikli qişasının dağılması və selikalıtı qatın bir-birinə yaxınlaşması hesabına baş verir (şəkil 1).

Bronxun aparat tikişi üçün göndələn şəkildə tikilib kəsilməsi zamanı sağalma prosesi əsasən birincili tipli olur. Bu fakt onunla izah edilə bilər ki, Swit metodu üzrə əl tikişi ilə müqaisədə aparat tikişlərinin tətbiq olunması bronxial fistulların yaranma tezliyi kifayət qədər azalmasına imkan vermişdir. Beləki, Swit metodu üzrə bronx güdülünün tikilməsi zamanı aparat tikişindən fərqli olaraq bronx divarlarının tam yaxınlaşması baş vermir və bronx güdülünün sağalması qarışıq tipli olur – bilavasitə liqaturalar sahəsində birincili, liqaturalararası sahədə isə ikincili tipli sağalır.



Şəkil 1. Tikiş apartı vasitəsilə bronx güdülünün formalaşması



Şəkil 2. Swit metodu üzrə əl tikişi

İkincisi tədqiqatlar göstərdi ki, [1] bronx güdülünün mediastinal plevra ilə tam qapadılmaması halında plevral eksudatla kontaktı zamanı bronx güdülündə uzunmüddətli ödem və infiltrasiya hesabına reperativ proseslər ləngiyir ki, bu da qranulyasion və daha sonra birləşdirici toxumanın ləng formalaşmasına gətirib çıxara

rır. Bronx güdülünün natamamlığı qanunauyğun olaraq bronxun nekrozlaşmış divarının liqatura və ya skrepka ilə kəsilməsi hesabına yaranır (əksər hallarda Swit metodu ilə əl tikişi zamanı membranoz divarın çırılması baş verir). İnkər edilmir ki, bir sıra hallarda bronx güdülünün natamamlığı liqatura kanalları vasitəsilə bronx mövtəviyyəti ilə peribronxial sahənin infeksiyalaşması və güdülətrafi abseslərin formalaşması fonunda baş verir. Bronx güdülünün natamamlığının istənilən baş vermə mexanizmindən asılı olmayaraq plevral boşluq və traxeobronxial ağac arasında əlaqə yaranır. Adətən bronx güdülünün hermetikliyinin pozulması halını öskürəklər zamanı traxeobronxial ağac daxilində təzyiğin artması ilə əlaqələndirirlər. Bu məqsədlə amartizasion tikişlər təklif olunur ki, bu zaman sanki hava cərəyanının qarşısı kəsilərək öskürəklər zamanı bronx güdülündə təzyiğin azalması baş verir. Lakin, [1,2] tədqiqatlar göstərir ki, bu heç də belə deyil. Bronx güdülünün hermetikliyinin pozulması mexanizmi yalnız drenə edilmiş plevral boşluq şəraitində mümkündür, belə ki, öskürəklər və gücənmə zamanı səs yarığının qapanması halında traxeobronxial ağacda təzyiğin artması, havanın drenaj borusu ilə xaric olması səbəbindən isə plevral boşluqda təzyiğin azalması baş verir. Bu zaman traxeobronxial ağacdan plevral boşluğa doğru istiqamətlənmiş təzyi qradienti yaranır. Bu vəziyyət həmçinin xəstənin narkoz yuxusundan oya dılması zamanı süni tənəffüs aparatı konturunda təzyiğin artması halında, əyər aparatla sinxronlaşma aparılmazsa maksimal nəfəsalmada xəstənin öskürməsi zamanı baş verir. Bu zaman STA-nın tənəffüs konturunda təzyi q çox vaxt 40-50 sm su sütununa kimi yüksəlir və eyni zamanda plevral boşluqda isə drenaj borusu ilə havanın

profilaktikası üçün onun patogenezinə varmaq və bundan irəli gələrək növbəti addımlar atmaq lazımdır:

1. Pnevmonektomiya icra edərkən elə bir metod seçilməlidir ki, bronxun membranoz hissəsi bronx güdülünün divarını təşkil etməsin.

2. Bronxun qığırdaq yarımhalqasının zədələnməməsi üçün çox ehtiyatlı davranmaq lazımdır.

3. Pnevmonektomiyadan sonra bronx güdülünün işlənilməsi üçün Overxolt metoduna (və ya kombinə edilmiş Overxolt metodu) üstünlük vermək lazımdır.

4. Artıq formalaşdırılmış bronx güdülü plevral boşluqda yığılan eksudatdan qorunmalıdır, həmçinin onun əsas strukturunu təşkil edən qığırdaq hissəsi canlı toxuma ilə (mediastinal plevra və s.) örtülməlidir.

5. Əməliyyat sonrası dövrdə traxeobronxial ağacdan plevral boşluğa yönəlmiş təzyi q gradienti yaradan halların qarşısını alınmalıdır.

Yuxarıda qeyd edilənlərin həyata keçirilməsi üçün bir sıra nüansları nəzərdən keçirək. Bronx güdülünün formalaşması üçün tətbiq olunan bütün metodların arasında haradakı güdül divarının formalaşmasında membranoz hissə iştirak etmir biz Overxolt metodunun modifikasiya olunmuş variantını üstün tuturuq. Bu metod zamanı bronxun membranoz divarının invaginasıya edilməsilə qığırdaq yarımhalqaları yaxınlaşdırılaraq tikilir.

Bir sıra tədqiqatlarda [1,2] bronx güdülünün etibarlı hermetikliyini təmin etmək üçün onun divarlarının xaricdən sıxaraq yaxınlaşdırılan metodlara üstünlük verirlər və Overxolt metodu ilə işlənilmiş bronxun klipslərlə xaricdən bərkidilməsini təklif edirlər (şəkil 3.).

Bu metodun tətbiqi zamanı bronxun göndələn



Şəkil 3. Bronx güdülünün modifikasiya edilmiş Overxolt metodu ilə işlənilməsi

qovulması hesabına sifira kimi enə bilir. Nə vaxt ki, drenaj borusu xaric edilmişdir və plevral boşluq hermetikdir bronx güdülündən plevral boşluğa istiqamətlənmiş təzyi q gradienti dərin nəfəsalma aktında baş verir. Bu zaman traxeobronxial ağacda təzyi q sifira yaxınlaşır, plevral boşluqda isə artır və 30-40 sm su sütunu təşkil edə bilər. Pnevmonektomiyadan sonra xəstələrin dərin nəfəs ala bilmə qabiliyyəti 5-7-ci sutkalarda bərpa olunur ki, bronx güdülünün də möhkəmliyinin azalması həmin sutkalara təsadüf edir. Bronx güdülünün natamamlığına bir sıra hallarda plevral boşluqdan havanın və ya mayenin həddən artıq aspirasiyası zamanı plevral boşluqda süni yaradılmış vakum səbəb olur. Bu səbəbdən pnevmonektomiyadan sonra bronx güdülünün natamamlığının

kəsiyinin forması və bronx güdülünün müxtəlif hissələrində divarlarının qalınlığı nəzərə alınır. Bronx güdülünün qapadılması onun qığırdaq halqasının canlı, qan təchizatlı toxuma – loskut ilə kontaktını təmin etmək və qeyri-məqbul xarici amillərdən qorumaq məqsədilə həyata keçirilir. Şübhəsiz ki, bu tələblərə dada çox əzələ loskutu cavab verir, lakin bu zaman əməliyyat müddəti həddən çox uzanır və plevraxili qanaxma riski yüksəkdir. Kompromis variant kimi mediastinal plevranın qidalandırıcı damar ayaqçıği üzərində loskutu təklif olunur ki, bu loskutun xüsusiyyətləri bronx güdülünün tez və etibarlı qapadılmasına imkan verir. Həmçinin aydın olmuşdur ki, mediastinal plevra loskutu piylik kimi ikitərəfdən mezotel ilə örtülüdür və onun kimi adgeziv

xüsusiyyətlərə malikdir. Bronx güdülünün natamamlığı təhlükəsinin yaranması halında plevra boşluğunun aparılması traxeobronxial ağacla plevral boşluq arasında təzyiqli qradientini aradan qaldıran rejimi tətbiq etmək məqsəduyğundur. Bu məqsədlə plevra boşluğunun xüsusi klapan mexanizmlilə drenajla aparılması təklif olunur [2]. Belə ki, nəfəsalma zamanı plevra boşluğunda təzyiqli düşür və klapan açılaraq hava plevra boşluğuna daxil olur və beləliklə traxeobronxial ağacla plevra boşluğu arasında təzyiqli qradienti aradan qalxır. Nəfəsvərmə zamanı havanın artıq hissəsi 20-25 sm su sütunu civarında müqavimət həddini aşaraq drenaj borusu ilə plevra boşluğundan xaric olur.

Beləliklə, profilaktik tədbirlər sistemi hansınaki bronx güdülünün Overxolt metodu ilə işlənməsi, güdülün xaricdən sıxılma ilə hermetikliyinin təmin edilməsi, mediastinal plevra ilə güdülün qapadılması aiddir, yüksək effektivliyi ilə səciyyələnilir. Bizim praktikada pnevmonektomiyadan sonra Overxolt metodunun mexaniki tikiş aparatı "UO-40"-in tətbiq edilməsi ilə kombinə edilmiş metodu geniş istifadə edilməkdədir.

Tədqiqatlara istinad edən mühüm nəticələr:

1. Pnevmonektomiyadan sonra bronx güdülünün natamamlığı bronx güdülündə qaçılmaz və qanunauyğun şəkildə gedən nekrotik, nekrobiotik prosesləri özündə birləşdirən mürəkkəb patoloji vəziyyətdir.

2. Pnevmonektomiyadan sonra ilkin əməliyyat sonrası dövrdə yalnız bronxun zədələnməmiş qığırdaq yarımhalqası qeyri-əlvərişli şəraitdə böyük yükə qarşı bronx güdülünün möhkəmliyini təmin edən əsas substuktur.

3. Ümumiyyətlə profilaktik tədbirlər sistemi hansına ki, bronx güdülünün düzgün işlənilməsi, qidalandırıcı loskutla qapadılması və plevra boşluğunun aparılması pnevmonektomiyadan sonra əksər hallarda bronx güdülünün natamamlığının profilaktikasını təmin edər və bronxial fistul problemini həll edə bilər.

**Açar sözlər:** Ağciyər xərçəngi, pnevmonektomiya, bronx güdülü

## ƏDƏBİYYAT

1. Лищенко, В. В. Обоснование надежного способа закрытия культи бронха при пневмонэктомии / В. В. Лищенко // Ж. Вестн. хир., 2006. № 6. с. 38–43.
2. Лищенко, В. В. Система профилактики несостоятельности культи бронха и бронхиальных свищей после пневмонэктомии. // Военная медицина, 2010, № 4, с.140. 12
3. Проценко, А. В. Факторы, влияющие на частоту развития бронхиального свища после пульмонэктомии / А. В. Проценко, Ю. В. Лукьянов // Ж. Онкология, 2007, № 4, с. 361–364.
4. Решетов, А. В. Хирургическая профилактика бронхиальных свищей после пневмонэктомии / А. В. Решетов, С. М. Лазарев, Г. Н. Волгин // Ж. Вестн. хир., 2010, № 5, с. 83–87.
5. Рудин, Э. П. Способы закрытия культи бронха при резекции легких / Э. П. Рудин, С. Х. Биргин. М., 1990, 35 с.
6. Соколович, Е. Г. Новые технологии патогенетического лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких и профилактика послеоперационных бронхолегочных осложнений: автореф. дис.... д-ра мед.наук / Е. Г. Соколович. Томск, 2005, 38 с.
7. Чичеватов, Д. А. Современная статистика послеоперационных бронхоплевральных свищей / Д. А. Чичеватов, А. Н. Горшенев, Е. Н. Синев // Казанск. мед. журн., 2005, № 6, с. 491–493.
8. Чичеватов, Д. А. Прогноз, профилактика и лечение гнойных бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомии: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Д. А. Чичеватов. Саратов, 2007. 35 с.
9. Cerfolio R. The incidence, etiology and prevention of postresectional bronchopleural fistula // J.Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2001, v.13, p. 3–7.
10. Darling G., Abdurahman A., Yi Q. Risk of right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula // J. Ann. Thorac. Surg., 2005, v.79, p.433–437.
11. Deschamps C., Bernard A., Nichols F. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence // J. Ann. Thorac. Surg., 2001, v.72, p.243–248.
12. Haraguchi S., Koizumi K., Hioki M. Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer. // J. Nippon Med. Sch., 2006, v.73, p.314–319.
13. Kesler K., Hammoud Z., Rieger K. Carinoplasty airway closure: a technique for right pneumonectomy. // J. Ann. Thorac. Surg., 2008, v.85, p.1178–1186.
14. Taghavis S., Marta G., Lang G. Bronchial stump coverage with a pedicled pericardial flap: an effective method for prevention of postpneumonectomy bronchopleural fistula. // J. Ann. Thorac. Surg., 2005, v.79, p.284–288.

# YUMURTALIQLARIN EPİTELİAL MƏNŞƏLİ ŞİŞLƏRİNİN DOPPLER MÜAYİNƏ METODUNUN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

*N.Q.Qıbləliyeva, Ş.T.İbadova, F.T.Qasımova, L.Q.Əliyeva*  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## ASSESSMENT OF THE DOPPLER EXAMINATION METHODS OF THE OVARIAN EPİTELİAL ORİGİNED TUMORS

*N.Gıbləliyeva, Sh.İbadova, F.Gasımova, L.Aliyeva*

After morphologic evaluation was performed, the color Doppler gate was activated for identification of vascular color signals within the tumor. If blood flow was detected, it was shown as "peripheral" (color signals in the tumor wall or periphery of a solid tumor) or "central" (blood flow detected in septa, papillary projections, solid areas, or the central part of a solid tumor). The Doppler examination, which is the main criterion RI, VI, FI, VFI, and the main indicator of malignant and benign diagnosis during the presence of a purely solid tumor indicates a higher probability of malignant tumor, than primary ovarian cancer. However, with the use of gray scale and color Doppler sonography, it is difficult to differentiate primary ovarian carcinomas from tumors to the ovary.

**Key words:** color Doppler, ovarian cancer, septa, nonvascular, benign, malignant.

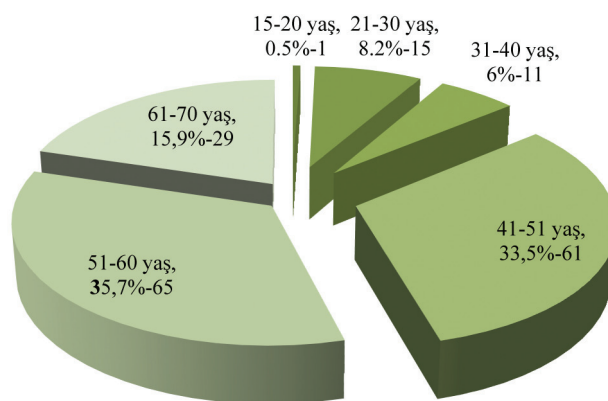
Yumurtalıqların bədxassəli yenitörəmələri, klinik gedişi və yüksək ölüm faizinə görə demək olar ki, dünyanın bütün ölkələrin səhiyyəsinin qarşısında duran ən vacib problemlərdən hesab olunur. Hal-hazırda müxtəlif orqanların bədxassəli şişlərinin diaqnostika və müalicəsinə aid böyük informasiya material toplanmasına baxmayaraq yumurtalıq xərçəngi qadın cinsiyyət sisteminin yeni törəmələri arasında öz yüksək fəallıq faizi ilə fərqlənirlər [1,2,3].

Onkoginekologiya üzrə ultrasəs diaqnostikasında əsas istiqamətləri aşağıdakı şəkildə sıralamaq olar: erkən diaqnostika və şişin məhəlli mənsubiyyətinin müəyyən edilməsi, şiş prosesinin yayılma dərəcəsinin dəqiq diaqnostikası, residiv, metastaz və əməliyyatdan sonrakı ağırlaşma hallarının erkən diaqnostikası. Qadın cinsiyyət orqanlarında bədxassəli törəmələrin diaqnostikası üçün dopplerografiyanın istifadəsi barədə ilk məlumatlar 1989-cu ildə üç müstəqil tədqiqat qrupu tərəfindən çap edilmişdir. İstər xarici, istərsə də Vətən alimlərinin elmi tədqiqatlarında bir sıra ultrastruktur parametrlər dəqiqləşdirilməmiş və öz həllini tapmamışdır. Bu parametrlərə şişin daxilindəki "bədxassəli" qan axınının yüksək və aşağı müqavimətə (bir çox hallarda çox aşağı müqavimətə) malik damarların mövcudluğu faktı, eləcə də avaskulyar nahiyələrlə eyni bölgədə damarların mövcud ola bilmə xüsusiyyətini aid etmək olar [5,9,12,20].

Tədqiqatın məqsədi. Hazırkı tədqiqatın məqsədi yumurtalıq epitelial mənşəli xərçəngi zamanı kompleks, klinik, instrumental, morfofunksional və statistik təhlil, eləcə də angiogenезin ultrasəs dopplerografiya göstəricilərinin təyini əsasında xəstəliyin proqnostik meyarlarının optimalaşdırılmasından ibarətdir.

Məqsəd və vəzifələrinə uyğun olaraq 15-80 yaşlarında I, II, III, IV mərhələləri yumurtalıq xərçəngi olan 182 xəstədə xəstəlik tarixlərinin klinik morfoloji analizi aparılmışdır. 116 xəstədə (63,7 %) klinik-morfoloji olaraq seroz sistadenokarisinoma, 66 xəstədə (36,2%) isə musinoz sistadenokarsinoma diaqnozu təsdiqlənmişdir.

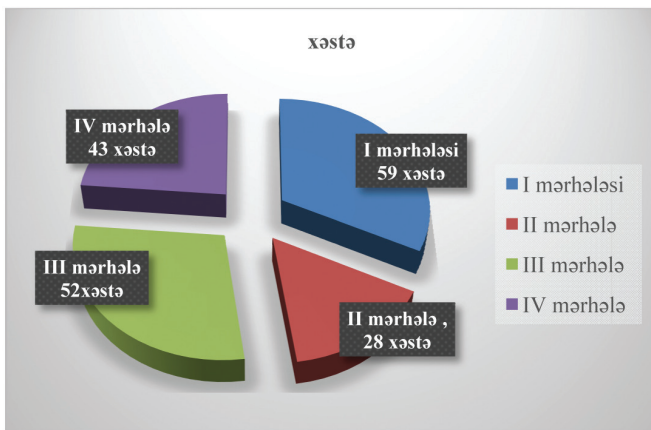
Konkret yaş diapazonuna görə xəstələr aşağıdakı qruplarda qruplaşdırılıb: 15-20 yaş-1 xəstə (0.5%); 21-30 yaş-15 xəstə (8.2%); 31-40 yaş-11 xəstə (6%); 41-51 yaş-61 xəstə (33,5%); 51-60 yaş-65 xəstə (35,7%); 61-70 və daha yaşlı-29 xəstə (15.9%).



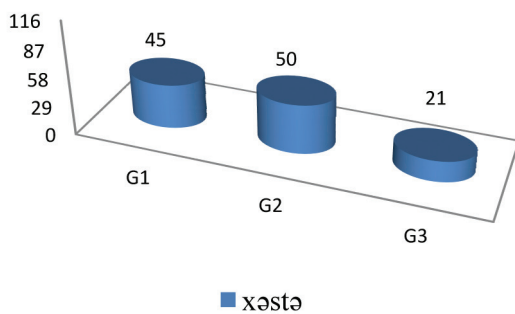
Yumurtalıq xərçəngi I mərhələsi 59 xəstədə (32,4±1,9%), II mərhələ 28 xəstədə (15,4±1,7%), III mərhələ 52 xəstədə (28,5±1,1), IV mərhələ 43 xəstədə (23,6±1,8%) qeydə alınmışdır.

Bizim tədqiqatımızda seroz sistadenokarsinoma olan 116 xəstənin 45 xəstə (24,7±3,2%) yüksək dərəcəli diferensiasiya (G1), 50 xəstə (27,5±3,3%) mülayim diferensiasiya (G2), 21 xəstədə isə (11,5±2,4%) aşağı diferensiasiyalı xərçəng aşkar edilmişdir (G3).



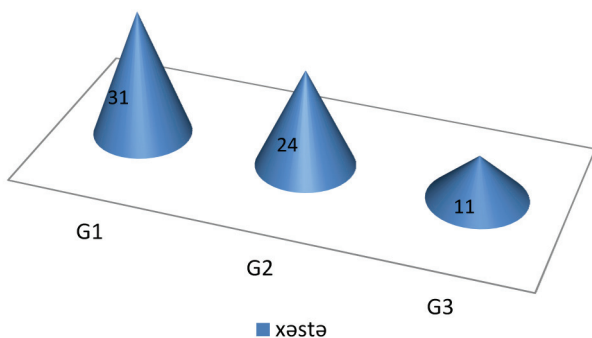


Şəkil 2.1. Xəstələrin yaş həddlərinə görə yayılması



Cədvəl 5. Seroz sistadenokarsinoma.

Yumurtalıq xərçənginin musinoz (selikli) sistadekokasinomalı 66 xəstədə 31 xəstə ( $17,2 \pm 2,8\%$ ) yüksək diferensiasiyalı, 24 xəstədə ( $13,2 \pm 2,5\%$ ) mülayim (orta) diferensiasiyalı, 11 xəstə isə ( $11 \pm 2,3\%$ ) aşağı diferensiasiyalı patologiya müəyyənedilmişdir.



Cədvəl 6. Musinozsistadenokarsinoma

Ultrəsəs müayinəsi zamanı 182 xəstədən 159 (87.3%) birtərəfli yumurtalığın şişi, 23 xəstədə (12.7%) isə hər iki yumurtalığın şişi izlənilmişdir. Ultrəsəs müayinəsi ilə yanaşı 108 xəstədə həmçinin dopplerografiya müayinəsi (2DPD-3DPD) aparılmışdır. Bu xəstələrin 69 yüksək neovaskulizasiya ( $RI-0.60$ ,  $VI-22.0$ ,  $FI-48$ ,  $VFİ-4.50$ ), 39 xəstədə isə zəif neovaskulizasiya ( $RI-0.37$ ,  $VI-11$ ,  $FI-29.0$ ,  $VFİ-2.0$ ) müşahidə olunmuşdur. Bədxassəli şişlərdə  $RI$  göstəricisi aşağı olub,  $FI$ ,  $VI$ ,

$VFİ$  yuxarı olmuşdur. Xoşxassəli şişlərdə isə  $RI$  yüksək olub,  $VI$ ,  $FI$ ,  $VFİ$  və  $CA-125$  aşağı olmuşdur. Doppler müayinəsi zamanı əsas meyar olan  $RI$ ,  $VI$ ,  $FI$ ,  $VFİ$  və əsas göstəricilərimiz bədxassəli və xoşxassəli şişlərin differensial diaqnostikasında istifadə olunmuşdur. Neovaskulyarizasiyanın kəmiyyət dəyərləndirməsi: 3D – enerji dopplerografiyası. İlk olaraq, vaskulyarizasiyanın 5-dək fərqli həcm indeksindən istifadə edilməsi təklif edilirdi. Bu gün ümumi qəbul olunmuş 3 indeks istifadə olunur: 1)  $VI$  (vaskulyarizasiya indeksi); 2)  $FI$  (axın indeksi); 3)  $VFİ$  (vaskulyarizasiya-axın indeksi).  $RI$  göstəricisinin görüntülənən bütün (!) şişdaxili arterial damarların qiymətləndirilməsi vacibdir. (14,17,21)

Yumurtalıqların bədxassəli şişləri üçün çoxsaylı şişdaxili damarların olması səciyyəvidir. Xoşxassəli törəmələr üçün isə, tək-tək, azsaylı damarlar xarakterikdir. Burada əsas problem şişdaxili vaskulyarizasiyanı təşkil edən damarların sayının dəqiq müəyyən edilməsidir. Belə ki, tədqiqatlar zamanı, yumurtalıqların xoşxassəli şişlərinin rəngli dopplerografiyasında rəng lokuslarının sayı, orta hesabla,  $2,5 \pm 0,5(1-5)$  olmuşdu. Bədxassəli şişlərdə isə, bu göstərici  $7,5 \pm 1,5(1-18)$  ( $p < 0,05$ ) idi. Beləliklə, tədqiq edilən şişdaxili damarda  $V_{max}$  və  $RI$  göstəricilərinin yüksək olması hemodinamika barədə bədxassəlilik üçün səciyyəvi olan nəticəni göstərir (bu zaman  $RI$  göstəricisi diqqətə alınmaya bilər). Tədqiq edilən şişdaxili damarda  $V_{max}$  göstəricisinin aşağı,  $RI$  göstəricisinin isə yüksək olması hemodinamika barədə xoşxassəlilik üçün səciyyəvi olan nəticəni göstərir (bu zaman  $V_{max}$  göstəricisi diqqətə alınmaya bilər). (4,6,8,13)

Dopplerografiyanın istifadə olunması bədxassəli və xoşxassəli yumurtalıq törəmələrinin diferensiasiyasının dəqiqliyinin xeyli artırılmasına imkan vermişdir. Yumurtalıqların xoşxassəli törəmələrinin əksəriyyətində, bədxassəli törəmələrinin isə, demək olar ki, hamısında şişdaxili qan axınını görüntüləmə mümkün olduğu üçün şişdaxili qan axınını görüntülənməsinin hələ bədxassəlləşmə meyarı kimi qəbul edilməməli olduğu düşüncəsindəyik. Ancaq yumurtalıq şişində rəng ləkələrinin görünməməsi şişin xoşxassəli olduğu barədə fikir yürütmək üçün əsaslı meyar sayıla bilər. (7,24)

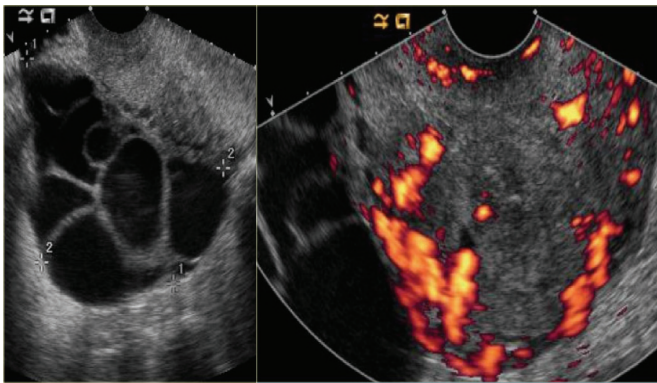
Neovaskulyarizasiyanın müəyyən edilmiş şişdaxili zonalarının yeri: Şişdaxili vaskulyarizasiyanın iki növü - periferik və mərkəzi vaskulyarizasiya vardır. Damarların əsasən mərkəzdə yerləşməsi daha çox bədxassəli proses üçün səciyyəvidir. Xoşxassəli şişlərin irinli nekrotik iltihabı zamanı bir çox hallarda arterial qan axının sürəti artdığı müqavimətin isə azaldığını müşahidə edilmişdir, həmçinin şişə bitişik yaxud onu dövrələyib keçən normal kiçik çanaq damarları ola bilər. Bu proseslər gözdən qaçırılır. Bu xüsusiyyətin gözdən qaçırılması bədxassəli prosesin yalançı müsbət, yaxud mənfi diaqnostikaya gətirib çıxara bilər. Tədqiqatımız zamanı yalançı müsbət 8-9% histoloji olaraq təsdiq olunmuşdur. (10,23,26)

## Yumurtalıqların xoşxassəli və bədxassəli şişlərində vaskulyarizasiyanın həcm indeksləri

3D indekslər	Xoşxassəli şişlər	Bədxassəli şişlər	P
VI	7,38-5,00	17,03-11,00	<0,001
FI	22,40-17,00	36,84-29,00	<0,001
VFI	1,42-0,50	3,54-2,00	<0,001
RI	0,64-0,57	0,45-0,34	<0,001
Şişin ən çox vaskulyarizasiyaya uğramış hissələrinin göstəriciləri			
VI	17,00	22,00	<0,001
FI	30,00	48,00	<0,001
VFI	1,90	4,50	<0,001
Ri	0,75	0,60	<0,001

Cədvəl 3.4. Yumurtalıqların bədxassəli və xoşxassəli törəmələrində şişdaxili qan axınının dopplerometrik göstəriciləri

Göstərici	Xoşxassəli şişlər	Bədxassəli şişlər	P
Vmax, sm/s	13,9±9,2 3,9–43,6	23,9±16,6 3,6–182,0	<0,01
Vmean, sm/s	8,6±6,1 2,6–27,6	19,4±15,1 2,0–66	<0,01
RI	0,53±0,09	<0,35±0,19	<0,01
PI	0,42–0,77 1,4±0,2 0,55–1,87	0,09–1,0 0,56±0,51 0,10–2,4	<0,01
VVmax, sm/s	3,3±1,17 1,4–12,2	8,53±1,07 2,1–45,8	<0,01



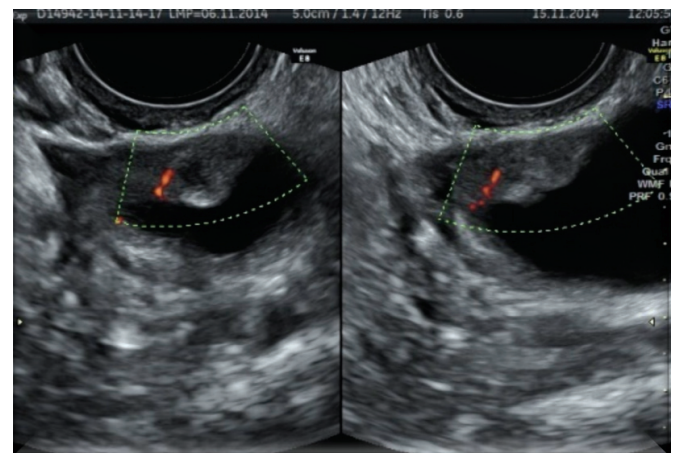
Şəkil 3.2. Diferensiasiyalı ultrasəs diaqnostikası. Exo-neqativ olan xətti əlavə

Diferensiasiyalı ultrasəs müayinəsi zamanı exoneqativ olan törəmələrdə xətti əlavələrin (arakəsmələrin) sayı: Bizim tədqiq etdiyimiz xoşxassəli şişlərin arakəsmələrin sayı 1-5 arası, bədxassəli şişlərin isə 5-dən artıq olmuşdur. (16,27)

Exoneqativ olan törəmələrdə xətti əlavələrin (arakəsmələrin) qalınlığı: xoşxassəli şişlərin arakəsmələrin qalınlığı 1-2mm təşkil etmişdirsə, bədxassəli şişlərin arakəsmələrində bu göstərici 3-4 mm və daha artıq olmuşdur. Buna uyğun olaraq, biz sözügedən göstəricinin hədd qiymətinin 3mm və daha artıq olması halında bədxassəlliliyin mövcudluğu barədə nəticə çıxarmaq təklifi ilə çıxış edirik.

Exoneqativ olan törəmələrin başqa bir xüsusiyyəti

daxili exogen əlavələrin, yəni papillyar böyümələrin olmasıdır: Məlum olmuşdur ki, bu tip exo-quruluşa malik xoşxassəli şişlərin 90%-də divaryanı əlavələrin sayı 1-2-dən çox olmur. (15,19,25)



Şəkil 3.4. Diferensiasiyalı ultrasəs diaqnostikası. Exo-neqativ tərkib olan papillyar əlavələr.

Əsasən exoneqativ olan törəmələrdə qeyri-xətti (papillyar) əlavələrin ölçüləri: yüksək bədxassəllilik riski barədə nəticə çıxarmaq üçün, papillyar əlavələrin maksimal diametrinin hədd qiymətinin 5 mm və daha artıq olması təklifi ilə çıxış edilir. (18,22)

Nəticə. Morfoloji qiymətləndirmədən sonra rəngli dopplerografiyanın istifadə olunması şişdaxili qan

axında rəng ləkələrin görüntülənməsi. Qan axını təsbit edildi, periferik olaraq göstərildi (periferik isə rəng siqnal şiş divarından və solid şişlərdə) və ya mərkəzi (mərkəzi qan axın arakəsmələrdən, papilyar əlavələrdə, bərk sahələrdə, solid şişlərdə). Doppler müayinələri zamanı əsas meyar olan Rİ, Vİ, Fİ, VFİ və əsas göstəricimiz bədxassəli və xoşxassəli diaqnoz qoyulur. Sırf bərk törmənin olması əsasən yumurtalıq xərçəngi daha bədxassəli şiş yüksək ehtimalla göstərir. Lakin, boz miqyaslı və rəng doppler sonography istifadə ilə, yumurtalıq şişlərinin ilkin yumurtalıq karsinomda fərqləndirmək çətindir.

**Açar sözlər:** rəngli doppler, yumurtalıq xərçəngi, arakəsmə, neovaskulizasiya, xoş xassəli, bədxassəli.

2011-ci ildə keçirdiyi birinci qrant lahiyələri müsabiqəsində EİF-2011-1(3) –82 /45M-43 tədqiqat işi Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında İdarəetmə Elmi İnkişaf Fondunun maliyyə yardımı hesabına aparılmışdır, tədqiqatın mövzusu onkoloji xəstəliklərdə angiogenezin immunohistokimyəvi göstəricilərinin təyini əsasında xəstəliyin diaqnostik və proqnozistik nəticələrinin yaxşılaşdırılması.

## ƏDƏBİYYAT

- Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. *Onkologiya*, Bakı, 2010, s.831-866.
- Qarayeva S.Q. Yumurtalıq bədxassəli şişləri. // *Azərbaycan Onkologiyası*, 2006, №2, s. 44-47.
- Qaziyev A.Y. Azərbaycanada yumurtalıq xərçəngi, epidemiologiya, onkoloji yardımın vəziyyəti // *Azərbaycan Tibb J.*, 2005, №4, s. 13.
- Бальтер С.А. Диагностика злокачественных новообразований, Москва, 2008, с. 232-235.
- Буланов М.Н. Значение трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников: Дисс.... канд. мед. наук., Москва, 2006.
- Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки: Дис.... докт. мед. наук., Москва, 2009.
- Буланов М.Н., Зыкин Б.И. Первый опыт изучения скорости внутриопухолевого венозного кровотока в новообразованиях яичников с помощью трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией // *Ж. Ультразвуковая диагностика*, 2007, №4, с. 9.
- Буланов М.Н., Зыкин Б.И., Новикова Т.И. Допплерографическая диагностика рака яичников. Качественные и количественные критерии. // *Ж. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*, 2010, т.8, с. 67-72.
- Гилязутдинова З.Ш. Опухоли яичников. Онкогинекология: Руководство для врачей / Под. ред. З.Ш.Гилязутдиновой, М.К.Михайлова. Москва: МЕДпресс-информ, 2004, с. 9-89.
- Де Черни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология. Диагностика и лечение. Т. II. Гинекология. Учебное пособие: Пер. с англ. / Под общей ред. А.Н.Стрижакова. Москва: МЕДпресс-информ, 2009, с. 491-512.
- Зыкин Б.И. Диагностика новообразований внутренних половых органов эхография и диагностика яичников. // *Допплерография*, Москва, 2005, с. 97-104.
- Зыкин Б.И., Медведев М. В. Эхографическая классификация опухолей и опухолевидных образований малого таза Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии // *Ж. Ультразвуковая диагностика*, 2008, №1, с. 8-15.
- Инновации в онкологии. Рош – Швейцарская фармацевтическая компания, Москва., 2009, 315с.
- Evans P., Wheeler T., Anthony F. Osmond C. Longitudinal study of maternal serum vascular endothelial growth factor in early pregnancy // *J. Hum. Reprod.*, 2008, v.13, p.1057-1062.
- Ferrazzi E., Zanetta S., Dordoni D. et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study // *J. Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 2007, v.10, p. 192-204.
- Figg W., Folman J. *Angiogenesis: An Integrative Approach From Science To Medicine.* / Edited by New York, Random House, 2008, 601 p.
- Fleisher A., Rodgers W., Rao B. et al. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography // *J. Ultrasound Med.*, 2005, v. 10, p. 563-568.
- Fleming G., Ronnett B., Seidman J., Zaino R. Epithelial ovarian cancer // *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed. / Richard R., Barakat R., Markman M., Randall M. et al. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp. 763-837.
- Hata K. Transvaginal color Doppler examination for evaluation of the benign or malignant nature of ovarian tumors / Announcement in the 2nd Abdominal Doppler Study Meeting of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine, 2009 (in Japanese), p.309-314
- Hata T., Hata K., Senoh D. et al. Doppler ultrasound assessment of tumor vascularity in gynecologic disorders // *J. Ultrasound Med.*, 2005, v.8, p.309-314.
- Hata T., Hata K., Senoh D. et al. Doppler ultrasound assessment of tumor vascularity in gynecological disorders // *J. Ultrasound Med.*, 2004, v.8, p.309-312.
- Taylor A., Jurcovic D., Bourne T. et al. A comparison of intratumoral indices of blood flow velocity and impedance for the diagnosis of ovarian cancer // *J. Ultrasound Med. Biol.*, 2006, v. 22, p. 837-843.
- Taylor K., Ramos I., Carter D. et al. Correlation of Doppler ultrasound tumor signals with neovascular morphologic features // *J. Radiology*, 2008, v.166, p.57-61.
- Tecay A., Jouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound // *J. Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 2008, v.2, p.338-344.
- Tempfer C., Obermair A., Hefler L. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in ovarian cancer // *J. Obstet. Gynecol.*, 2008, v.92, p.360-363.
- Kurjak A. *Transvaginal Color Doppler* / Carnforth N. Parthenon Publishing, 2009, p. 149-161
- Kurjak A., Zalud I., Jurkovic D. et al. Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation // *J. Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005, v.68, p. 131-135.

# ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*М.А.Байрамова*

*Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова, г.Москва*

## INFLUENCE OF OBESITY DURING PREGNANCY AND DEVELOPMENT OF OBSTETRIC COMPLICATIONS

*M. Bayramova*

Obesity is determined, first of all, by high spreading as a quarter of population of economically developed countries of the world has body weight for 15% exceeding norm The obesity accompanying course of pregnancy is considered as significant risk factor of development of both complications, the most gestational process and adverse perinatal results.

**Key words:** obesity, pregnancy.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе род. дома №27 г. Москвы, в два этапа с использованием когортного ретроспективного и проспективного методов.

**На первом этапе** были проанализированы 4400 историй беременности и родов за 2009-2011гг. Основную группу составили истории пациенток с ожирением (n=200). Критериями включения в данную группу были: ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, III триместр одноплодной беременности, отсутствие у матери значимой соматической патологии (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, системные заболевания).

Для формирования группы сравнения были отобраны 100 историй беременности и родов женщин с избыточной массой тела. Основными критериями включения пациенток в группу сравнения были ИМТ от 25 до 29.9 кг/м<sup>2</sup>, III триместр одноплодной беременности и отсутствие соматической патологии. В контрольную группу вошли 100 историй соматически здоровых пациенток с доношенной одноплодной беременностью и ИМТ от 18,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>.

**На втором этапе** исследования нами было проведено проспективное когортное исследование. Основную группу составили 120 беременных с ожирением. Критерии включения в основную группу были идентичны критериям включения в основную группу при ретроспективном исследовании. Группу контроля составили 60 беременных с нормальной массой тела.

Для обследования всех пациенток применялись следующие методы:

1) Клиническое – акушерское исследование включало: антропометрическое исследование с дальнейшим вычислением ИМТ (ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = (масса тела, кг) / (рост, м)<sup>2</sup>); сбор анамнеза, полу-

чение данных о соматическом здоровье женщин, менструальной, репродуктивной функции, изучение особенности течения предыдущих беременностей, характер течения настоящей беременности и перинатального развития плода, исходы родов, послеродового периода и перинатальные показатели. 2) Лабораторные исследования: оценка липидного спектра крови (триглицериды, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП)- однократно в плазме крови на сроке гестации 30-34 недели; гормонального фона (лептин, плацентарный лактоген)- однократно в плазме крови на сроке гестации 30-34 недели; оценка показателей микроальбуминурии - однократно на сроке гестации 30-34 недели, иммунотурбидиметрическим методом; оценка углеводного обмена и инсулинорезистентности (глюкоза крови, глюкозо- толерантный тест с 75 г. глюкозы(ОГТТ), инсулин) – однократно в плазме крови, на сроке гестации 27-32 недели. 3) Ультразвуковая фето- и доплерометрия в III триместре беременности. 4) Морфологическое исследование плацент. Материалом для морфологического исследования служили участки плаценты. Иммуногистохимические исследования проводили по стандартной методике с использованием готовых к употреблению антител и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience (США).

5) Статистическая обработка полученных данных. Для выявления связи между показателями использовали однофакторный корреляционный анализ (непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена) с определением коэффициента корреляции (rs). Сравнение параметрических вариантов проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p). Для оценки риска рассчитывались такие показатели, как относи-

тельный риск (RR), отношение шансов (OR).  $RR = [A/(A+B)]/[C/(C+D)]$ ;  $OR = [A \times D]/[B \times C]$ . При значении RR и OR выше 1 риск считался существенным и связь изучаемого фактора с результатом сильная.

Возраст беременных основной группы находился в пределах от 19 до 44 лет и составлял в среднем  $30,7 \pm 4,4$  лет. Возраст пациенток группы сравнения находился в пределах от 19 до 42 лет и составлял в среднем  $29,7 \pm 4,3$  лет. Возраст беременных контрольной группы был от 18 до 37 лет и составлял в среднем  $27,1 \pm 2,4$  лет.

В структуре перенесенных заболеваний у пациенток основной группы и группы сравнения с достоверно большей частотой, чем в контрольной группе выявлялись заболевания сердечнососудистой системы (30%, 31% и 6% соответственно), в основном представленные нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу (16,5%, 11% и 2%) и варикозной болезнью вен нижних конечностей (11,5%, 7% и 1%). цикл у большинства пациенток сформированных групп был регулярный и нормопонирующий (70,5%, 81% и 88% соответственно). Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями были эктопия шейки матки (37,5%, 36% и 36% соответственно) и кандидозный кольпит (20,5%, 19% и 10% соответственно).

Большинство женщин из основной группы и группы сравнения были повторнбеременными (72% и 66% соответственно), а в контрольной группе преобладали первобеременными пациентки (60%). Акушерский анамнез у большинства пациенток был отягощен за счет искусственных и самопроизвольных аборт в сроке до 12 недель (75,61%, 63,6% и 77,5% соответственно). Физиологические роды в анамнезе были у 79,16% женщин основной группы, 78,78% группы сравнения и у 37,5% контрольной группы. Запоздалые роды - у 6,94% женщин основной группы, и у 3,03% группы сравнения. Операция кесарево сечение у женщин с ожирением проводилась в 21,52% случаев, у женщин с избыточной массой тела в 9,06%, женщинам с нормальной массой тела в 7,5% случаев.

В I триместра настоящей беременности у всех пациенток наиболее распространенным осложнением был ранний токсикоз (34,5%, 27% и 14% соответственно) и угроза прерывания беременности (20,5%, 18% и 7% соответственно). Во II триместре достоверно чаще в группе женщин с ожирением по сравнению с группой сравнения и контроля, развивались такие осложнения, как угроза прерывания беременности (6,5%, 4% и 1%), ФПН (2,55, 1% и 0) и гестоз (6,5%, 4% и 1%). Суммарная частота ИМП составила 4,5%, 1% и 1% соответственно по группам. Наиболее распространенным и значимым осложнением III триместра беременности среди пациенток во всех группах был гестоз (62,5%; 57%; 20% соответственно

группам). Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в группе беременных с ожирением по сравнению с контрольной группой диагностировали угрозу преждевременных родов (10,5% и 5%), ФПН (36,5% и 12%), нарушение МППК (8,5% и 6%), многоводие (14,5% и 2%) и маловодие (6% и 2%). Только у беременных с ожирением в III триместре был диагностирован ГСД (2%), а ЗРП развивалась у них в 2 раза чаще, чем в группе с избыточной массой тела и в 4 раза чаще, чем в контрольной группе.

Роды в срок произошли у 94% пациенток основной группы, у 94% группы сравнения и у 98% пациенток контрольной группы. Перенашивание беременности было у 6% пациенток с ожирением, у 6% с избыточным весом и у 2% пациенток с нормальной массой тела. Путем операции кесарево сечение были родоразрешены 30,5% женщин из основной группы, 21% женщин из группы сравнения и 6% женщин из контрольной группы.

Все дети были рождены живыми. Масса новорожденных основной группы составила  $3641 \pm 394$  г (от 2820 до 5238 г), в группе сравнения -  $3441 \pm 324$  г (от 2720 до 4938), в контрольной группе -  $3400 \pm 200$  г (от 2900 до 4150 г). Средняя оценка по шкале Апгар во всех группах была 8/9 баллов (от 6/7 до 8/9 баллов). Диагноз хроническая внутриутробная гипоксия плода, достоверно чаще выставлялся в основной группе по сравнению с группой сравнения и контроля (11%, 8% и 4% соответственно). У 3,5% новорожденных от матерей с ожирением, 4% от матерей с избыточной массой тела и у 1% от матери с нормальной массой тела был диагностирован аспирационный синдром.

Для установления связи между акушерским осложнением и подтверждения значимости изучаемого фактора нами был рассчитан показатель OR. Исследование доказало, что ожирение повышает риск развития гестоза в 6,4 раза, задержки роста плода в 4 раза, угрозы преждевременных родов в 2,3 раз, ИМП в 2 раза, а многоводия в 8,5 раз. Кроме того, ожирение и избыточный вес являются независимыми факторами риска рождения крупного плода, повышая вероятность развития данного события 5,8 и 2,7 раз соответственно.

**Результаты второго этапа исследования:** В зависимости от степени выраженности ожирения, пациентки основной группы были подразделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа ( $n=60$ ) - пациентки с 1 степенью ожирения (ИМТ 30-34,9); 2-я подгруппа ( $n=30$ ) - пациентки со 2 степенью ожирения (ИМТ 35-39,9); 3-я подгруппа ( $n=30$ ) - пациентки с 3 степенью ожирения (ИМТ  $\geq 40$ ).

Возраст беременных основной группы находился в пределах от 19 до 42 лет и составил в среднем  $31,5 \pm 4,36$  лет. Возраст пациенток контрольной группы находился в пределах от 18 до 40 лет и в среднем составлял  $27,1 \pm 2,4$  лет.

Анализ соматической патологии у беременных сформированных групп подтвердил более высокую заболеваемость сердечнососудистой системы и органов пищеварения у пациенток с ожирением по сравнению с беременными контрольной группы. Менструальный цикл у большинства беременных основной и контрольной групп был регулярный и нормопонирующий (67,5% и 71,66%). Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями у всех женщин были эктопия шейки матки (40%, 46,66%, 43,33 и 18,33% соответственно), кандидозный кольпит (15%, 16,66%, 23,33% и 16,66%) и ИППП (11,66%, 16,66%, 16,66% и 13,33%). Только в основной группе у женщин в анамнезе было первичное и вторичное бесплодие (10% - с ожирением 2 степени и 16,66% с ожирением 3 степени), однако настоящая беременность наступила спонтанно.

В контрольной группе преобладали первобеременные первородящие пациентки (61,66%), а среди женщин основной группы 31,66% было первобеременных, 20% повторнобеременных первородящих и 48,33% повторнородящих. Предыдущая беременность закончилась медикаментозным абортom у каждой 2-й пациентки 1 и 3 подгрупп, у каждой 3-й пациентки 2 подгруппы и у каждой 7-й женщины в группе контроля. Физиологическими родами предыдущая беременность закончилась у 78,26% женщин с нормальной массой тела и у 42,68% женщин с ожирением (у 42,85% с 1-й степенью ожирения, у 45,45% с ожирением 2-й и у 40% с 3-й степени). У пациенток с ожирением достоверно чаще, чем в контрольной группе в анамнезе отмечены преждевременные (7,31%) и запоздалые (6,09%) роды. Общая частота оперативного родоразрешения составила в основной группе 15,85%, в контрольной группе – 8,69%

В I триместре настоящей беременности наиболее распространенным осложнением был ранний токсикоз. В основной группе он развивался в 2,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы (36,66% и 15%). В подгруппах, ранний токсикоз был диагностирован у 50% беременных с ожирением 3-й степени, у 31,66% с ожирением I и у 33,33% с ожирением II степени. Угроза прерывания беременности в 2 раза чаще развивалась у женщин с ожирением, по сравнению с контрольной группой (28,33% и 13,33% соответственно), при этом его частота прогрессивно, но недостоверно возрастала от 1 до 3 подгруппы (25%, 30% и 33,33% соответственно). Инфекции мочевыводящих путей, представленные бессимптомной бактериурией, выявлялись только в основной группе и преимущественно у женщин с ожирением III степени (3,33%, 3,33% и 16,66% соответственно).

Значимым осложнением II триместра был гестоз, частота выявления которого у беременных основной группы в 7 раз превышала таковую в группе женщин с нормальной массой тела. ФПН, была диа-

гностирована только у пациенток основной группы. Угроза прерывания беременности была диагностирована у 19,16% пациенток основной группы и 15% контрольной группы. По сравнению с 1-й и 2-й подгруппами, в 3-й подгруппе в 5 раз чаще развивался гестационный пиелонефрит (16,66%) и в 4 раза чаще (13,33%) - инфекции нижних отделов МВП (острый цистит, бессимптомная бактериурия).

В III триместре, наиболее распространенным осложнением беременности был гестоз. В основной группе он развивался у 41,66% женщин, что почти в 5 раз превышало показатели в контрольной группе (8,33%). У женщин с 1-й степенью ожирения данное осложнение диагностировалось в 35% случаях, у женщин со 2-й степенью ожирения в 36,66% случаях, а у женщин с 3-й степенью ожирения в 60% случаях. Угроза преждевременных родов развивалась почти у каждой 3-й женщины с ожирением 1 и 3 степени (31,66% и 33,33%) и у каждой пятой (20%) с ожирением 2 степени. Инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих путей достоверно чаще осложняли течение беременности у женщин с 3-й степенью ожирения (23,33% против 11,66% 1-й подгруппы и 16,66% 2-й подгруппы). ГСД развивался только у пациенток основной группы: у 1 (3,33%) беременной с ожирением 2 степени и у двоих (6,66%) с ожирением 3 степени. ФПН была зарегистрирована у каждой 3-й пациентки с ожирением 1 степени, у каждой 2-й с ожирением 2 степени и в 100% случаев у беременных с морбидным ожирением.

Беременность закончилась срочными родами у 78,33% пациенток основной группы и у 95% контрольной группы. Преждевременно роды произошли у 3,33% женщин контрольной группы и у 11,66% основной группы. Перенесенная беременность, зафиксирована в одном наблюдении у женщин контрольной группы и в 10% случаях в основной группе (6,66%, 10% и 16,66% соответственно подгруппам). Операцией кесарево сечение роды закончились у 26,66% женщин основной группы и 5% контрольной группы.

Все новорожденные были рождены живыми. В 1-й подгруппе масса детей составила от 2750 до 4265 г ( $3356 \pm 260$  г), во 2-й от 2680 до 4600 г ( $3800 \pm 250$  г), в 3-й от 2400 до 4830 г ( $3980 \pm 120$  г). Оценка по шкале Апгар была от 7/8 до 8/9 баллов в 1 подгруппе, во 2 и 3 подгруппах от 6/7 до 8/9 баллов. В основной группе дети с гипотрофией родились в 8,33%. Кроме того, в подгруппе женщин с ожирением 3-й степени было наибольшее количество рождения детей с массой более 4000 г (10%, 13,33% и 30% соответственно). Наибольшее количество осложнений раннего неонатального периода наблюдалось у новорожденных от женщин с ожирением 3-й степени. 36,66% из них родились с признаками перенесенной внутриутробной гипоксии. 6,66% новорожденных

от матерей с ожирением родились с синдромом аспирации околоплодными водами. Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных из основной группы зарегистрировано в 10% случаях. 11,66% детей из основной группы были переведены на второй этап.

Полученные данные демонстрируют более высокую и значимую частоту развития осложнений беременности и родов у женщин с ожирением по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. При этом наибольшая частота осложнений беременности выявлена в III триместре беременности и у женщин с морбидным ожирением.

**Результаты лабораторного исследования пациенток.**

1) Характеристика состояния углеводного обмена

*Результаты перорального ГТТ у беременных сформированных групп, M±m*

Концентрация глюкозы в венозной плазме, ммоль/л	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
Натощак	4,58±0,48*	4,62±0,56**	4,81±0,86*	4,0±0,2*
Через 2 часа после нагрузки	6,64±0,21*	6,81±1,02**	7,04±0,31*	4,8±0,3*

*Примечание:* \*p < 0,05 разность сравниваемых показателей достоверна, \*\*p < 0,05 разность показателей достоверна при сравнении с контрольной.

В результате проведенного ГТТ, во II и III триместрах были выявлены 11 случаев ГСД: в 1 и 2 подгруппах по 2 человека (n=4), в 3 подгруппе – 7 человек. Из 11 женщин применение инсулинотерапии потребовалось только в 3-х случаях.

раженной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у беременных с ожирением, достоверно превышающей физиологический уровень.

Связь показателей углеводного обмена с развитием акушерских осложнений и состоянием новорожденных

Была выявлена прямая высоко достоверная корреляция между уровнями гликемии натощак и показателем НОМА-IR и развитием акушерских осложнений: чем выше концентрация глюкозы натощак и показатель НОМА-IR, тем выше частота развития таких акушерских осложнений, как гестоз и ФПН.

2) Характеристика состояния липидного обмена

Исследование липидного спектра крови показало, что для всех беременных с ожирением характерно развитие дислипидемии с увеличением коэффициента атерогенности, максимально выраженные в

3-й подгруппе. Однако нами не было выявлено зависимости частоты рождения плодов с массой менее 2500 г и более 4000 г от степени выраженности дислипидемии.

Микроальбуминурия лабораторно была под-

*Уровень иммунореактивного инсулина в венозной плазме натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, M±m*

Концентрация инсулина в венозной плазме, мкЕд/мл	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
Натощак	20,63±5,04*	21,84±3,25 *	28,14±2,51*	18,22±2,51*
Через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы	79,61±5,01*	89,52±2,32*	101,8±8,16*	62,75±7,41*

*Примечание:* \*p < 0,005 разность сравниваемых показателей достоверна

Уровень стимулированного инсулина (на 120-й минуте ГТТ) демонстрирует существование выраженной гиперинсулинемии у беременных с ожирением по сравнению с контрольной группой (89,8 ± 8,1 мкЕд/мл, против 62,75±7,41, p = 0,001).

Проведенная комплексная оценка показателей углеводного обмена подтвердила существование вы-

тверждена у 17% беременных в 1-й подгруппе, у 47% во 2-й и у 67% женщин в 3-й подгруппе.

Для подтверждения связи между выраженностью инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, МАУ и акушерскими осложнениями, нами был проведен корреляционный анализ.

Была выявлена прямая высокодостоверная зави-

*Показатель НОМА-IR у пациенток сформированных групп, M±m*

Параметр	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
НОМА-IR	3,92±1,28*	4,53±1,19*	5,84±0,33*	2,92±0,38*

*Примечание:* \*p < 0,005 разность сравниваемых показателей достоверна

	Уровень гликемии натощак	P	Уровень НОМА-IR	P
Гестоз, r <sub>s</sub>	0,67	< 0,001	0,44	< 0,001
ФПН, r <sub>s</sub>	0,57	< 0,001	0,48	< 0,001
Вес новорожденных, r <sub>s</sub>	0,63	< 0,001	0,59	< 0,001

Характеристика липидного спектра крови у пациенток сформированных групп, M±m

Лабораторные показатели	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
Общий холестерин (ммоль/л)	6,37±0,64*, **	6,49±1,01*	6,85±0,39*, **	4,91± 0,01
ЛПНП (ммоль/л)	3,45±0,69*, **	3,63±0,71*,**	4,01±1,09*,**	2,77±0,03
ЛПВП (ммоль/л)	1,03±0,11*,**	0,95±0,22*	0,87±0,5*,**	1,48±0,03
ТГ (ммоль/л)	2,47±0,64*,**	2,61±0,47*	2,79±0,37*,**	1,61±0,02
КА	5,15±0,95*,**	5,59±1,7*,**	6,82±3,56*,**	2,32±0,03

Примечание: \*p < 0,05 разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой; \*\*p < 0,05 разность показателей достоверна при сравнении между подгруппами.

Характеристика липидного спектра крови у пациенток родивших крупных детей и детей с гипотрофией, M±m

Показатели липидограмм	Основная группа n=120			Контрольная группа n=0
	1-я подгруппа n=6	2-я подгруппа n=4	3-я подгруппа n=9	
<b>Рождение крупного ребенка</b>				
Общий холестерин (ммоль/л)	5,97±0,14*, **	6,06±0,87*	6,55±0,24*, **	-
ЛПНП (ммоль/л)	3,37±0,51*, **	3,59±0,62*,**	3,94±0,94*,**	-
ЛПВП (ммоль/л)	0,93±0,21*,**	0,91±0,13*	0,86±0,16*,**	-
ТГ (ммоль/л)	2,39±0,55*,**	2,68±0,51*	2,89±0,11*,**	-
<b>Рождение гипотрофичного ребенка</b>				
Показатели липидограмм	1-я подгруппа n=3	2-я подгруппа n=3	3-я подгруппа n=4	Контрольная группы n=1
Общий холестерин (ммоль/л)	6,07±0,24*, **	6,12±1,01*	6,31±0,19*, **	4,71± 0,12
ЛПНП (ммоль/л)	3,41±0,69*, **	3,54±0,59*,**	3,95±0,9*,**	2,70±0,01
ЛПВП (ммоль/л)	1,01±0,1*,**	0,9±0,34*	0,85±0,23*,**	1,47±0,02
ТГ (ммоль/л)	2,41±0,54*,**	2,6±0,44*	2,76±0,67*,**	1,58±0,01

Примечание: \*p < 0,05 разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой; \*\* p < 0,05 разность показателей достоверна при сравнении между подгруппами.

Показатели микроальбуминурии у пациенток сформированных групп, M±m

Показатель	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
Микроальбуминурия мг/сут	25,94±7,02*	32,38±5,19*	36,82±5,92*	10,04±1,0*

Примечание: \*p < 0,005 разность сравниваемых показателей достоверна

симось уровня экскретируемого альбумина в моче с выраженностью ИР. Чем выше были показатели инсулинорезистентности, тем значительнее был уровень МАУ, также чем выше был уровень МАУ, тем чаще развивался гестоз (прямая корреляция) и тем

ниже была масса детей при рождении (обратная корреляция).

4) Характеристика показателей гормонального фона



*Связь показателей МАУ с выраженностью ИР по НОМА-IR и развитием гестоза*

	Уровень МАУ	P
Показатель НОМА-IR, г <sub>s</sub>	0,75	< 0,001
Гестоз, г <sub>s</sub>	0,55	< 0,001
Вес новорожденных, г <sub>s</sub>	-0,41	< 0,001

*Уровень лептина в сыворотке крови у обследованных пациенток, M±m*

Лептин нг/мл	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
	44,36±12,75*	50,06±11,78*	51,16±12,83*	19,21±3,04

*Примечание:* \*p < 0,05 разность сравниваемых показателей достоверна при сравнении с контрольной группой

*Уровень лептина в сыворотке крови у беременных с ЗРП, M±m*

	Основная группа n=120			Контрольная группа
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	
	Уровень лептина (нг/мл)			
ЗРП +	48,36±2,15*	52,76±4,12*	55,01±1,08*	21,31±2,14
ЗРП -	43,61±1,72*	48,26±2,17*	49,86±8,13*	18,76±1,21

*Примечание:* \*p < 0,05 разность сравниваемых показателей достоверна при сравнении с контрольной группой

*Уровень плацентарного лактогена в сыворотке крови у пациенток сформированных групп, M±m*

Плацентарный лактоген, мг/л	Основная группа n=120			Контрольная группа n=60
	1-я подгруппа n=60	2-я подгруппа n=30	3-я подгруппа n=30	
	4,72±1,47*	3,06±1,31*	1,7±0,75*	5,3±1,0*

*Примечание:* \*p < 0,05 разность сравниваемых показателей достоверна

Учитывая, что лептин участвует в регуляции энергетического обмена и способствует формированию жировых отложений у плода, мы оценили уровень данного гормона у беременных при развитии у них плода с задержкой роста.

Полученные результаты свидетельствуют, что для беременных с ожирением и ЗРП характерен высокий уровень продукции лептина, достоверно превышающий аналогичные показатели в группе женщин с нормальной массой тела и в группах женщин с ожирением, но без ЗРП. При этом по мере увеличения продукции лептина отмечается не увеличение массы плода, а напротив, формирование его гипотрофии.

Анализ полученных результатов показал, чем больше показатель ИМТ и уровень секреции лептина, тем ниже концентрация ПЛ в сыворотке крови.

В нашем исследовании не было выявлено зависимости массы плода при рождении от уровня продукции плацентарного лактогена. Полученные результаты не позволяют использовать ПЛ, как маркер развития ФПН, так как практически во всех случаях у беременных с его низкой продукцией рождались дети без гипотрофии. Уровень секреции ПЛ обратно пропорционален выраженности ИР и ГИ.

5) Морфологическое исследование плацент

Во всех наблюдениях в плацентах основной группы выявлялись в разной степени выраженный

отек стромы ворсин и широкое межворсинчатое пространство. Основную массу ворсинчатого дерева представляли ворсины крупного диаметра с небольшим числом капилляров, при этом большая часть ворсин попадала в срез в продольном сечении. Данные изменения в плацентах женщин с ожирением свидетельствуют о преобладании процессов ангиогенеза без ветвления сосудов.

При иммуногистохимическом анализе в плацентах контрольной группы установлено, что максимальный уровень экспрессии VEGF наблюдается в СЦТ ворсин, при этом характерно цитоплазматическое окрашивание. В плацентах, полученных от основной группы, установлены снижение интенсивности реакции VEGF в СЦТ и ЭСВ (на 9 и 16,6% соответственно) и более высокие уровни его экспрессии в ВВТ и ЭКВ (на 15,2 и 38% соответственно). В результате максимальный уровень экспрессии VEGF в плацентах основной группы отмечается в элементах ВВТ. При анализе иммуногистохимического распределения рецепторов VEGF в нормальных плацентах наблюдаются более низкие, по сравнению с самим фактором роста, уровни их экспрессии в эндотелиоцитах и клетках трофобласта. Наиболее интенсивные реакции VEGFR-1 и VEGFR-3 выявлены в ВВТ, а VEGFR-2- в ЭСВ. Минимальные уровни экспрессии всех трех определяются в ЭКВ. Подобные изменения по-видимому, обусловлены влияни-

ем факторов и механизмов, препятствующих связыванию VEGF с его рецептором, и соответственно, ингибирующих процессы ангиогенеза с ветвлением, характерные для гипоксии. Следовательно, выявленные нами особенности иммуногистохимического распределения экспрессии VEGF и его рецепторов в ткани плаценты женщин страдающих ожирением, в определенной мере отражают процессы компенсации и нарушения функционирования системы мать- плацента- плод в условиях гиперлипидемии и гипоксии.

**Выводы.** 1. Анализ перинатальных исходов показал, Ожирение является самостоятельным фактором риска развития осложнений беременности. У беременных с ожирением риск развития угрозы преждевременных родов возрастает в 2,3 раза, ИМП в 1,5 раз, гестоза в 6,4 раз, ЗРП в 4 раз, многоводия в 8,5 раз, риск рождения крупного плода в 5,8 раз. Гестоз у пациенток с ожирением осложняет течение III триместра беременности в 41,66% случаев, угроза преждевременных родов развивается в 29,16% случаев, нарушение МППК в 20%, ЗРП в 12,5%, многоводие в 10,8%, ИМП в 10%, гестационный пиелонефрит в 5,8%. У 52% женщин с избыточной массой тела и ожирением вес детей при рождении превышает средние величины для гестационного срока. При этом по мере нарастания степени ожирения отмечается рост частоты развития осложнений беременности.

2. Исследование липидного спектра крови показало, что для всех беременных с ожирением характерно развитие дислипидемии с увеличением коэффициента атерогенности, превышающие таковые в контрольной группе в 2,5 раза. Данные изменения прогрессируют по мере увеличения ИМТ. При этом не выявлена зависимость частоты рождения плодов с массой менее 2500 г и более 4000 г от степени выраженности дислипидемии.

3. Оценка показателей углеводного обмена подтвердила существование выраженной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у беременных с ожирением, значительно и достоверно превышающей физиологический уровень (индекс НОМА-IR в основной группе в 1,75 раз превышал таковой в контрольной группе). Максимально высокие титры инсулина были выявлены в подгруппе женщин с ожирением 3-й степени. Частота выявления ГСД среди женщин с ожирением составила 9,16%, при этом наибольшая его частота была среди женщин с морбидным ожирением (23,33%). Доказано что, чем выше концентрация глюкозы натощак и показатель НОМА-IR, тем выше частота развития таких акушерских осложнений, как гестоз и ФПН.

4. Проведенное исследование доказало что, чем выше показатель инсулинорезистентности, тем значительнее уровень микроальбумина в моче. Также

чем выше уровень МАУ, тем чаще развивается гестоз (прямая корреляция) и тем ниже масса детей при рождении (обратная корреляция). Микроальбуминурия была подтверждена у 17% беременных с ожирением 1-й степени, у 47% - с ожирением 2-й степени и у 67% женщин с ожирением 3-й степеней. У 40% пациенток с МАУ из 1-й подгруппы, у 35,7% из 2-й подгруппы и у 45% из 3-й подгруппы в дальнейшем развивалась протеинурия, а у 7,14% и 10% женщин 2-й и 3-й подгрупп регистрировалось повышение АД до 140-150/90 мм рт ст.

5. Средний уровень лептина у пациенток с ожирением в 2,5 раз превышал показатели контрольной группы. При этом отмечалось повышение концентрации лептина по мере нарастания степени ожирения. Выявлено что, для беременных с ожирением и задержкой роста плода характерен высокий уровень продукции лептина, достоверно превышающий аналогичные показатели в группе женщин с нормальной массой тела и в группах женщин с ожирением, но без ЗРП. В нашей работе по мере увеличения продукции лептина отмечалось не увеличение массы плода, а напротив, формирование его гипотрофии.

6. У 75% обследованных беременных с ожирением продукция плацентарного лактогена была снижена и степень ее выраженности имела обратную корреляцию с массой тела и продукцией лептина. В нашем исследовании не было выявлено зависимости массы плода при рождении от уровня продукции плацентарного лактогена. Полученные результаты не позволяют использовать ПЛ, как маркер развития ФПН, так как практически во всех случаях у беременных с его низкой продукцией рождались дети без гипотрофии. Уровень секреции плацентарного лактогена обратно пропорционален выраженности ИР и ГИ и может свидетельствовать о степени напряженности компенсаторных механизмов и об изменении физиологического режима продукции регуляторных факторов у женщин с ожирением.

7. Изменения в плацентах женщин с ожирением свидетельствуют о преобладании процессов ангиогенеза без ветвления сосудов. По мере прогрессирования степени ожирения отмечалось снижение степени васкуляризации ворсин. Выявленные нами особенности иммуногистохимического распределения экспрессии VEGF и его рецепторов в ткани плаценты женщин страдающих ожирением, в определенной мере отразили процессы компенсации и нарушения функционирования системы мать- плацента- плод в условиях гиперлипидемии и гипоксии что женщины с ожирением 3 степени имеют больший риск развития не только осложнений беременности, но и неблагоприятных перинатальных исходов. У пациенток с ожирением 3 степени по сравнению с женщинами первой подгруппы в 3,5 раза чаще диагностировалась хроническая внутриутробная гипоксия плода,

в 6 раз чаще развивалась аспирация околоплодными водами, в 13 раз чаще было выявлено ишемически-гипоксическое поражение ЦНС плода, что послужило поводом для перевода новорожденных во вспомогательные учреждения. После родов через 6 месяцев пациентки были приглашены на контрольный осмотр, который включал исследование гликемии, инсулина, липидного спектра крови, МАУ и ИМТ. Только 5 женщин после родов придерживались строгой диеты, что позволило им снизить ИМТ до 29. Девять пациенток с ИМТ 30-34,9 прибавили в весе от 15 до 22 кг, что привело ко 2-й степени ожирения. У 30% женщин отмечено стойкое повышение АД до 140/90 мм рт. ст., три пациентки с гестационным СД в послеродовом периоде получали терапию метформином в дозировке 1000 мг/сутки.

**Ключевые слова:** ожирение, беременность.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Гинзбург М. М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение, М.: Медпрактика, 2002., 128 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. М.: МИА. 2004, 449 с.
3. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П., Кузнецова О.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением // Ж. Вестник Российской ассоциации акушеров – гинекологов, 1999, №2, с. 56-58.
4. Кан Н.Н., Каримова Д.Ф. Особенности функционального состояния гипофизарно - яичниковой системы у женщин с различными формами ожирения // Ж. Акушерство и гинекология, 2001, №5, с.35-38.
5. Кан Н.И., Каримова Д.Ф. Сравнительные аспекты течения беременности и родов у женщин с ожирением. // Ж. Проблемы беременности, 2001, №4, с.26.
6. Стрижова Н.В. и др. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением. // Ж. Акуш. и гинек. 2004, №6, с.22 -24.
7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.. М.: Триада X, 2003. 814с.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимзаде, Л.А.Меджидова, С.С.Гурбанов, Ш.Р.Алиева, Р.Р.Солтанова, Х.У.Салманова*  
*Национальный Центр Онкологии, г. Баку*

### MORPHOLOGICAL FEATURES OF BILATERAL BREAST CANCER

*J.Aliev, R.Jafarov, T.Najafov, S.Rahimzade, L.Majidova, S.Gurbanov, Sh.Alieva, R.Soltanova, Kh.Salmanova*

The study included 31 patients with confirmed bilateral breast cancer, were treated at the National Center of Oncology in the period from 2010-2015 years. In most cases, metastatic breast cancer were diagnosed in the earlier stages due to monitoring of the patients with verified diagnosis of breast cancer. Only 8 of the 31 patients (25.8%) had same histological structure with primary and secondary tumors. 3 (17.6%) patients with BSBC and in 7 (50%) patients with BMBC had a difference receptor status of primary and secondary tumors.

**Key words:** synchronous bilateral breast cancer, metachronous bilateral breast cancer, receptor status

Несмотря на высокую степень изученности РМЖ в целом, представления о двустороннем поражении при этом заболевании относительно ограничены. Особый интерес представляют больные, уже имеющие в анамнезе первичный РМЖ. По данным различных авторов, заболеваемость билатеральным синхронным раком молочной железы (БСРМЖ) составляет от 1 до 3% от общего числа больных РМЖ. Своевременная диагностика двустороннего рака представляет собой значительные сложности, особенно учитывая доклинические формы болезни. По данным отдельных авторов, двусторонние синхронные опухоли очень часто характеризуются одинаковыми внешними проявлениями, а их расположение в молочных железах представляет собой как бы зеркальное отображение. Метакронные же опухоли (БМРМЖ) — это очаги меньшего размера, с более редким во-влечением подмышечных лимфатических узлов. Отдаленные результаты лечения больных и анализ выживаемости свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе и высоких показателях смертности при метакронном раке по сравнению не только с уницентричным, но и с синхронным поражением молочных желез [3].

БРМЖ имеет ряд особенностей в патогенезе, клинических и морфологических проявлениях [5]. Согласно результатам исследования Shi Y.X. с соавт., метакронные опухоли более характерны для молодых пациенток, риск же синхронного поражения выше у женщин менопаузального возраста [1]. Beckmann с соавт., указывают на более высокую частоту семейной истории рака молочной железы среди больных с метакронным билатеральным раком по сравнению с синхронным [1]. Выживаемость также является спорным вопросом. Одни исследования

показали, что локализованная опухоль в контрлатеральной молочной железе не оказывает неблагоприятного влияния на прогноз [3]. Напротив, другие исследования, демонстрируют худшую выживаемость. Больные БМРМЖ подвержены гораздо большему риску последующего развития местных рецидивов и отдаленных метастазов [2].

В связи с внедрением в онкологическую практику органосохраняющих операций и профилактических мастэктомий требуется детальное изучение факторов, влияющих на прогноз заболевания, знание которых необходимо для объективного выбора адекватного метода лечения.

Целью данного исследования являлось сравнение морфологических и иммуногистохимических особенностей опухолей у пациентов с синхронным и метакронным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование вошла 31 пациентка с верифицированным билатеральным РМЖ, находящиеся на лечении в Национальном Центре Онкологии в период с 2010-2015 г. Количество больных с БРМЖ составило 3% от общего количества (1010) больных проходящих лечение в НЦО за этот период. Из них — 17 пациенток с СРМЖ, 14 пациенток с МРМЖ. Срок, при котором возникновение опухоли во второй МЖ мы считали синхронным, был 3-12 месяцев с момента обнаружения первого новообразования. Были проанализированы такие показатели как возраст, менструальный статус, степень распространенности процесса по системе TNM, гистологический и иммуногистологический тип опухоли. Возраст больных с БРМЖ колебался в пределах 41-66 лет. Распределение больных двусторонним синхронным РМЖ по стадиям с каждой стороны оказалось следующим:

Таблица 1. Распределение по гистологическому типу опухоли больных БРМЖ

Тип опухоли	Синхронный РМЖ	Метахронный РМЖ
Протоковый инфильтративный в обеих МЖ	2(11.8%)	1(7.8%)
Дольковый инфильтративный в обеих МЖ	4(23.5%)	1(7.8%)
Протоковый+ Дольковый инфильтративный	3(17.6%)	5(35.7%)
Протоковый +Смешанный инфильтративный	5(29.4%)	3(21.4%)
Дольковый + Смешанный инфильтративный	3(17.6%)	4(28.5%)

Таблица 2. Распределение больных БРМЖ по рецепторному статусу опухоли

Рецепторный статус первичной и вторичной опухоли	СРМЖ	МРМЖ
ER+PR+ и ER+PR+	11(6.5%)	7(50%)
ER-PR- и ER-PR-	4(23.5%)	3(21.4%)
ER+ PR+ и ER-PR-	2(11.7%)	4(28.5%)
HER 2+ и HER 2+	6 (35.2%)	5(35.7%)
HER 2- и HER2 -	10(5.9%)	6(42.9%)
HER 2- и HER2 +	1(5.9%)	3(21.4%)

T1N0M0 и T1N0M0 у 5 (29.48%) больных;

T1N1M0 и T2N1M0 у 3 (17,6%) больных;

T1N0M0 и T1N1M0 у 7 (41,2%)больных;

T2N2M1 и T1N0M1 – у 2 (11.8%)больных;

Распределение больных БСРМЖ по стадиям с каждой стороны оказалось следующим:

T2N1M0 и T1N0M0 у 6 (42,8%) больных

T2N2M0 и T1N0M0 у 3 (21,4%) больных;

T1N1M0 и T1N0M0 у 3 (21.4,3%) больных;

T1N0M0 и T1N0M0 - у 2 (14,2%) больных;

Как следует из наших данных, в большинстве случаев МРМЖ был диагностирован в более ранних стадиях, что объяснялось мониторингом за пациентками с верифицированным диагнозом РМЖ.

При сравнении морфологических особенностей опухолей в обеих молочных железах выявлены были следующие особенности:

При БРМЖ было также выявлено преобладание инфильтративных форм опухолей: наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак, но нередко также — инфильтративный дольковый. Только у 8 пациенток из 31 (25.8%) больных первичная и вторичная опухоли были одинаковой гистологической структуры. Особенности распределения больных по рецепторному статусу БРМЖ указаны в таблице 2.

Как следует из таблицы 2 (17.6%), у 3 (17.6%) пациенток с БСРМЖ и у 7(50%) пациенток с БСРМЖ имело место различие рецепторного статуса первичной и вторичной опухоли.

Ключевые слова: билатеральный синхронный рак молочной железы, билатеральный метахронный рак молочной железы, рецепторный статус

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beckmann K., Buckingham J., Craft P., et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort.// J. Breast, 2011, v.20, p.158–164.
2. Bellantone R., Rossi S., Lombard C. et al. Bilateral breast cancer. Clinical and prognostic features.// J.Chirurgia,1995. v.8, p.247-251.
3. Heron D., Komarnicky L., Hyslop T. et al. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease.// J. Cancer, v. 88, 2000, p.2739-50.
4. Nichols H., Berrington de González A., Lacey JV Jr. et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. //J. Clin. Oncol., 2011, v.29, p.1564-1569.
5. Roder D., de Silva P., Zorbas H., et al. Survival from synchronous bilateral breast cancer: the experience of surgeons participating in the breast audit of the Society of Breast Surgeons of Australia and New Zealand. //Asian Pac. J. Cancer Prev., 2012, v.13, p.1413-1418.

# АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЬЮ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

*А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Н.Г.Кулиева*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

## ASTHENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH TUMORS OF HEPATOPANCREATODUODENAL ZONE COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE

*A. Abdullayev, N. Askerov, N. Quliyeva*

Asthenic disorders were found in 75.3% of patients. 60.3% of patients had fatigue found in the latent phase, at 32.9% of patients in the expanded phase and 6.8% in the manifest phase.

**Key words:** tumor, hepatopancreatoduodenal zone, obstructive jaundice

**Актуальность.** Медицина XXI столетия характеризуется усилением и конкретизацией борьбы за качество жизни. Данный параметр определяется не только наличием основного заболевания, этапом его развития, характером проведенного лечения, но и снижением частоты и степени тяжести таких проявлений, как астенические расстройства.

Частота диагностируемых психо-соматических нарушений колеблется в пределах 16,3%-70% [1,3]. Среди психопатологических синдромов, выявляемых у онкологических пациентов, как высокочастотные определены депрессивные и тревожные – 20-30%, астения [2]. Изучение психических расстройств, регистрируемых на разных этапах онкологического заболевания, подтверждает тот факт, что психопатологические синдромы имеют клиническую динамику, существенно изменяющую спектр и показатели распространенности в ходе течения хронической соматической патологии. Анализ и систематика психических расстройств, значимо снижающих показатели качества жизни, комплаентности и сроки выживаемости больных, являются актуальной междисциплинарной проблемой, как для клинической психиатрии, так и для онкологии [4,5].

Механическая желтуха, длящаяся более 10 суток, приводит к развитию острой печеночной недостаточности, степень которой в первую очередь связана с уровнем эндотоксикоза и холемии, характером сопутствующей патологии.

Помимо происходящих в организме больного механической желтухой соматических нарушений течение ее сопровождается системными нарушениями вследствие значительного повреждения клеточного метаболизма и развития интоксикационного синдрома. Истощение адаптационных механизмов приводит к снижению биологической активности и обуславливает развитие особого состояния, клини-

ческим выражением которого является астения.

Астения – состояние организма, характеризующееся общей слабостью, повышенной утомляемостью, ангедонией и проявляется в субъективных ощущениях больного. В патогенезе астении ведущую роль играют метаболические расстройства, приводящие к гипоксии и ацидозу с последующим нарушением процессов образования и использования энергии, что особенно выражено при предшествующих расстройствах тканевого метаболизма.

В большинстве случаев лечащий врач не акцентирует внимание на подобных жалобах как не относящихся к основному заболеванию. Астенические расстройства встречаются почти у 60–80% больных механической желтухой. Оценка общесоматического и эмоционального состояния больного требует внимательного отношения врача к ответам пациента на поставленные вопросы относительно его общего самочувствия, наличия слабости, состояния аппетита, сна, настроения. Больные механической желтухой, наряду с характерными жалобами, могут предъявлять многочисленные жалобы соматического характера, связанные с проявлением астении, как то: повышенная утомляемость, сонливость днем и чувство усталости утром, головная боль и головокружение, нарушение концентрации внимания.

Развитие астении при механической желтухе является многофакторным и состоит из метаболических и электролитных расстройств, циркуляторного компонента, вызванного нарушением как общей, так и местной гемодинамики, анемии -обусловленной интоксикацией.

Кроме четко определяемых органических причин астении, течение заболевания у больных механической желтухой сопровождается функциональными факторами, связанными с длительным (1–2 месяца) периодом реконвалесценции, часто- нали-

чем кожного зуда, что приводит к развитию психических расстройств (невроз, депрессия, ипохондрия) и значительному истощению нервной системы.

Несмотря на актуальность рассматриваемой проблемы, до сих пор не разработана интегративная систематика обсуждаемых расстройств, в основу которой был бы положен единый классификационный принцип. Такая типологическая квалификация будет способствовать значительной оптимизации диагностических и терапевтических алгоритмов.

**Материал и методы.** В исследование включено 97 больных с механической желтухой, явившейся осложнением опухолевого поражения органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Анализ клинического статуса астении проводился на основании специально разработанных анкет. Последние заполнялись лечащим врачом при непосредственном контакте с больным в первые три дня поступления в стационар. При анализе данного этапа проводился тщательный анализ жалоб, существовавших до болезни, и развившихся в ответ на развитие онкологической патологии. Жалобы, обусловленные онкологическим заболеванием, отсеивались.

**Результаты и обсуждение.** Клиническая симптоматика астенических расстройств выявлена у 73 (75,3%) больных (диаграмма 1).

Диаграмма 1. Частота астенических расстройств

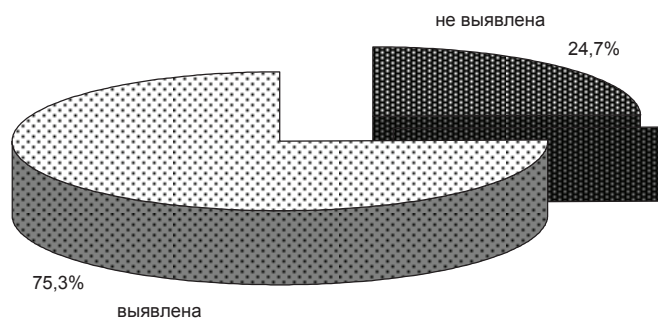


Таблица 1. Зависимость частоты фаз астении от характера ее проявлений

Интенсивность проявлений астении	Фаза развития астенических расстройств					
	Латентная		Развернутая		Манифестирующая	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Невыраженные	44	60,3	4	5,5	-	
Умеренные	3	4,1	20	27,4	2	2,7
Выраженные	-		-		5	6,8
Всего	44	60,3	24	32,9	5	6,8

Проявления астении были трех степеней: не выраженные, умеренные, выраженные. В ряде случаев наличие признаков не было связано с развитием астении. В этом случае при установлении частоты астенических проявлений эти параметры не принимались в расчет. Были рассмотрены три периода развития болезни. Установлено, что жалобы депрессивного направления при отсутствии желтухи проявляются в первые 13 дней. На этапе развития обтурационной желтухи в зависимости от уровня общего

билирубина в крови рассмотрены два положения. Изучен характер астенических расстройств в период 13-25 и свыше 25 дней после появления хотя бы одного из объективных признаков механической желтухи (желтушность склер, неба, кожного покрова, кожного зуда). Как правило, последующим этапом исследовались биохимические показатели крови.

Клиническое течение астенических расстройств выделено в три фазы: латентная, развернутая, манифестирующая. Фазы выставлялись субъективно. За основу была взята характеристика астенических проявлений. Латентная фаза характеризовалась преобладанием не выраженного характера признаков. Реже меньшая часть их была умеренной. При развернутой фазе большинство признаков носило умеренный характер. Однако, наряду с этим, меньшая часть могла быть невыраженной или выраженной. Манифестирующая фаза проявлялась выраженностью большинства астенических расстройств и умеренным характером оставшихся. Полученные данные приведены в таблице 1.

Итак, на момент исследования латентная фаза астенического синдрома наблюдалась у 44 (60,3%) больных, развернутая – у 24 (32,9%), манифестирующая – у 5 (6,8%). При латентной фазе в 60,3% случаях наблюдались не выраженные симптомы астении и в 4,1% - умеренные.

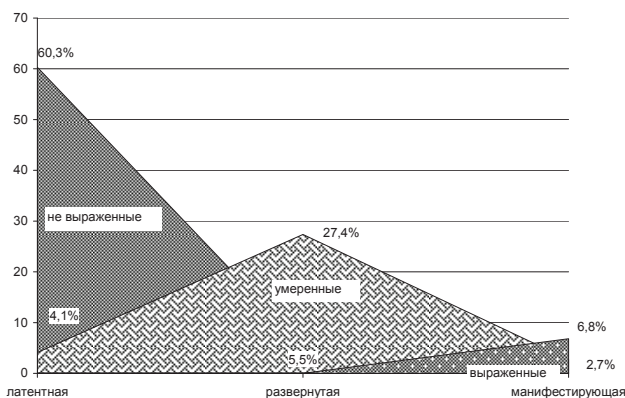
Развернутая фаза характеризовалась в преобладающем большинстве случаев умеренными расстройствами (27,4%). Процент не выраженных расстройств был значительно ниже (5,5%). Наличие выраженных изменений характеризовало манифестирующую фазу. Описанные изменения изображены на диаграмме 2.

Анализ частоты и характера выявленных астенических расстройств изложен в таблице 2.

При не выраженном характере астенических

проявлений на первый план выступали такие признаки, как повышенная утомляемость (60,3%), головные боли (57,0%) и частая смена настроения (53,4%). Симптомы возникали внезапно, не были связаны с изменением артериального давления или изменением настроения больных. Как правило, им часто предшествовало появлявшееся необъяснимое беспокойство, общая слабость, прилив негативных эмоций, необоснованная раздражительность. Появление повышенной утомляемости являлось полной

Диаграмма 2. Характеристика проявлений астении



неожиданностью для больных. Они не могли объяснить причины ее развития. Этот факт еще больше усугублял депрессию, способствовал развитию

(30,1%), нарастающая общая слабость (27,4%), повышенная утомляемость (26,2%), головокружение (24,7%), отсутствие положительной мотивации на выздоровление (23,3%). Основная часть этих признаков первоначально была не выраженного характера. С прогрессированием депрессивных расстройств часть их перешла в разряд умеренных. Продолжительность приступов астении колебалась от 1,5 до 4-5 часов. Далее выраженность симптомов прогрессивно затухала, но еще длительное время, 2-3 часа, они носили невыраженный характер

Среди пациентов с астеническими расстройствами выраженной степени преобладали повышенная утомляемость (6,8%), общая слабость (5,5%), головокружение (5,5%), частая смена настроения (5,5%). Проявления астении развивались быстро, переходя

Таблица 2. Частота и характер астенических расстройств у исследованных больных

Астенические расстройства	не выраженные		умеренные		выраженные	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
общая слабость	22	30,1	20	27,4	4	5,5
повышенная утомляемость	41	60,3	19	26,2	5	6,8
ангедонии	17	23,3	15	20,5	2	2,7
головные боли	45	57,0	13	17,8	3	4,1
головокружение	20	27,4	18	24,7	4	5,5
частая смена настроения	39	53,4	22	30,1	4	5,5
отсутствие положител. мотивации на выздоровление	33	45,2	17	23,3	3	4,1

Таблица 3. Срок возникновения астенического состояния в зависимости от этапа прогрессирования опухолевого поражения

Характер проявлений астенического состояния	Дожелтушный период		Желтушный период			
	< 13 дней		13 – 25 дней		> 25 дней	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Невыраженные	11	15,1	26	35,6	8	11,0
Умеренные	5	6,8	11	15,1	4	5,5
Выраженные	-	-	6	8,2	2	2,7
Итого	16	21,9	43	58,9	14	19,2

Таблица 4. Зависимость частоты и характера проявлений астении от уровня общего билирубина в крови

Характер проявлений астенического синдрома	Уровень общего билирубина в крови					
	< 70 мкмоль/л		< 160 мкмоль/л		> 160 мкмоль/л	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Не выраженные	24	32,9	21	28,8	-	-
Умеренные	11	15,1	7	9,6	4	5,5
Выраженные	-	-	2	2,7	4	5,5

динамики, пассивности, углублении в анализ появляющихся расстройств. Несколько позже к перечисленным симптомам присоединялось «отсутствие мотивации на выздоровление», достигавшее 45,2%, а позже и последующие. Это осложнялось тем, что из латентной фазы астения прогрессировала в развернутую фазу. Диапазон продолжительности не выраженных астенических расстройств был достаточно широк и колебался от 15 до 35 минут.

При умеренном характере астенических проявлений преобладали частая смена настроения

от не выраженной или умеренной формы в выраженную. Длительность приступов варьировала. Стихание явлений астении происходило по нисходящей.

Сочетание частоты и характера астенических расстройств в зависимости от этапа прогрессирования опухолевого поражения приведена в таблице 3.

Из 73 больных у 16 (21,9%) астенические расстройства проявились в дожелтушный период. В большинстве случаев (15,1%) они носили невыраженный характер, проявлялись спорадически до 2 раз в 7 дней. Продолжительность приступов астении



достигала 30-60 минут. У 5 (6,8%) больных астенические расстройства встречались чаще - до 4 раз в неделю. Длительность их охватывала промежуток времени от 45 минут до 3 часов. Основное заболевание у этих больных проявлялось тупыми болями в правом подреберье, чувством дискомфорта, возникающим после еды, чувством жжения в эпигастральной области и др.

У 78,1% пациентов астенический статус развивался в желтушный период. В срок 13-25 дней после появления механической желтухи он проявился у 58,9% больных. Из них в 35,6% случаях признаки астении характеризовались как не выраженные, а у 15,1% больных они были умеренными. Выраженность признаков отмечена в 8,2%. Таким образом, в большинстве случаев признаки астении носили не выраженный характер. В срок более 25 дней после появления объективных симптомов обтурации желчевыводящего тракта астения проявилась у 19,2% больных. Проявления ее не выраженного характера имелись у 11,0% больных, умеренного – у 5,5%, выраженного – у 2,7%. Таким образом, после осложнения опухолевой патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны обтурационной желтухой, симптомы астении не выраженного характера отмечены у 46,6% пациентов, умеренного – у 20,6%, а выраженного - у 10,9%.

Итак, астенические явления чаще развивались у больных с объективными проявлениями механической желтухи, чем при отсутствии их. Очевидно, на угнетение на депрессивно-соматического статуса больных оказывало ухудшение их общего состояния и появление необъяснимых ими признаков основного заболевания.

Зависимость частоты и характера проявлений астении от уровня общего билирубина в крови приведено в таблице 4.

При наличии опухолевой патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, но отсутствии выраженной объективной клинической симптоматики механической желтухи (общий билирубин < 70 мкмоль/л) наблюдались не выраженные и умеренные проявления астении. Причем, расстройства не выраженного характера наблюдались у 24 больных, а умеренные – у 11. При уровне общего билирубина < 160 мкмоль/л, так же, как и при уровне его < 70 мкмоль/л, чаще наблюдались не выраженные признаки астении, выявленные у 21 больного. Умеренного характера проявления определены у 7 больных, выраженные – у 2. При уровне общего билирубина > 160 мкмоль/л в равной степени выявлены умеренные и выраженные расстройства.

Таким образом, астенические расстройства выявлены у 75,3% больных, у 60,3% больных астения выявлена в латентной фазе, у 32,9% больных в развернутой фазе и у 6,8% в манифестирующей фазе.

**Ключевые слова:** опухоль, гепатопанкреатодуоденальная зона, механическая желтуха.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Bodurka D., Basen-Ergquist K., Carmackn C. et al. Depression, Anxiety, and quality of the life in patients with epithelial ovarian cancer.// J. Gynecol. Oncol., 2000, v.78, p.302-308.
2. Curt G., Breitbart W., Cella D. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition.// J. Oncologist., 2000, v.5, p.353-60.
3. Fafouti M., Paparrigopoulos T., Zervas Y. et al.. Depression, anxiety and general psychopathology in breast cancer patients: a cross-sectional control study.// J. In Vivo, 2010, v.24, p.803-810.
4. Mendonsa R., Appaya P. Psychiatric morbidity in outpatients of gynecological oncology clinic in a tertiary care hospital.// Indian J. Psychiatry, 2010, v.52, p.327-332.
5. Montazeri A., Sajadian A., Ebrahimi M., Akbari M. Depression and the use of complementary medicine among breast cancer patients.// J. Supportive Care in Cancer, 2005, v.13, p.339-342.

## CA15.3 IN BREAST CANCER PATIENTS IN BASRA (IRAQ) & BAKU (AZERBAIJAN)

*Ghalib Noori Nasr, G. Nasrullayeva, A. Gaziyeu, Jawad KH Al-Ali*  
*Azerbaijan Medical University, Baku,*  
*Basra Cancer Centre, Basra (Iraq)*

### BƏSRƏ (İRAQ) VƏ BAKIDA (AZƏRBAYCAN) DÖŞ XƏRÇƏNGİ XƏSTƏLƏRİNDƏ CA15.3 (KARSİNOMA ANTİGEN)

*Ghalib Noori Nasr, G.M.Nəsrullayeva, A.Y.Qaziyev, Cavad X. Al-Ali*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti Bakı ş.*  
*Bəsrə Xərçəng Mərkəzi Bəsrə ş. (İraq)*

CA15.3 döş xərçəngi xəstələrində ən geniş istifadə olunan diaqnoz və proqnostik markerdir, CA15.3 diaqnostik görüntüləmə, kliniki diaqnoz və fiziki müayinə zamanı istifadə olunur. CA15.3 əsasən döş xərçəngi xəstələrində metatazı və xərçəngin yenidən inkişafını yoxlamaq üçün istifadə olunur. Bu müayinənin məqsədi iki müxtəlif xalq (İraq-Azərbaycan) arasında serum səviyyəsini yoxlamaqdır. Hər iki şəhərdə (Bakı-Bəsrə) müxtəlif yaşlardan olan döş xərçəngi xəstələri bu kliniki müayinəni keçmişdir.

**Açar sözlər:** döş xərçəngi, CA15.3, metastaz, proqnostik marker

**Introduction:** Serum CA15.3 has been extensively investigated for the past two decades for screening, diagnosis, prognosis, follow-up (monitoring of treatment) (1). CA15.3, also known as Mucin 1 (MUC 1), Episialin, Polymorphic Epithelial Mucin (PEM) or epithelial membrane antigen. It is the most widely used as marker in breast cancer. It was demonstrated that MUC 1 is overexpressed in breast cancer when compared with normal breast tissue (2). Efficiency in breast cancer early diagnosis, treatment and prevention is a big challenge considering that breast cancer is the most common diagnosed cancer in women worldwide. The general characteristics of a biomarker should include reproducibility and detectability, easy collection from patients by minimally invasive techniques and high correlation with the disease with different expression in healthy versus affected subjects (3).

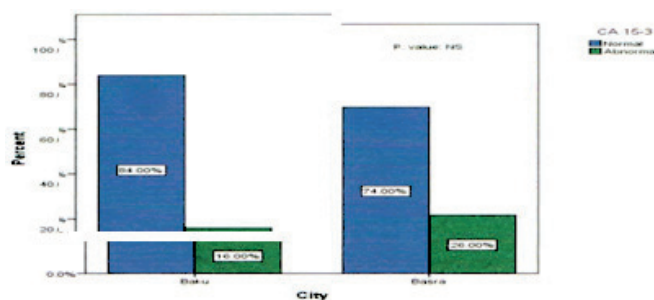
**THE AIM** of the current study was to investigate the role of CA15.3 in breast cancer diagnosis in Basra-Iraq & Baku-Azerbaijan in patients with breast cancer.

**Patients and methods:** One hundred patients with breast cancer (50 from each city, Basra-Iraq & Baku-Azerbaijan) besides twenty four healthy control - twelve from each city) confirmed to have breast cancer by histopathology, blood samples collected from patients before treatment.

In Basra we used TOSOH AIA (Automated Immunoassay Analyzer) System which performs all samples and reagents handling operations automatically. The TOSOH AIA System Analyzer reads the rate of fluorescence produced by the reaction and automatically converts the rate to CA15.3 concentration in U/MI.

In Baku the samples also tested by ADVIA XP System (Immunoassay System) and the amount of CA15.3 detected automatically by the system.

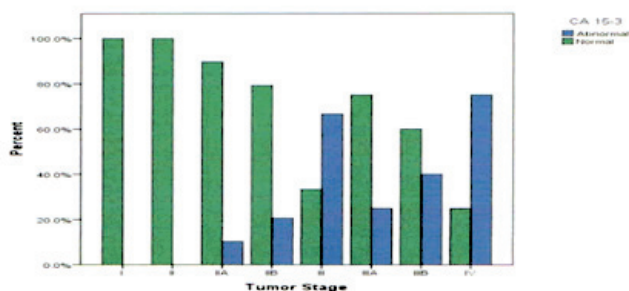
**Results:** The values of CA15.3 shown that the percentage for normal value of patients in Basra and Baku are 74 %, 84% respectively while the abnormal values for both cities are 26%, 16% respectively. as in Fig.1.



**Figure 1.** Percentage of CA 15-3 in Basra and Baku.

When we distribute the results of CA15.3 by correlation with tumor stages we noticed that there is no ONE within stage I and stage II (for both cities), while in stages IIA & stage IIB begin to rise (47%) and showed higher values in CA15.3 for stages (III, IIIA, IIIB, IV) as in Fig. 2, which represent high percentages (53%).

**Discussion:** From the results which obtained in our study seems that the biomarker CA15.3 cannot be used to screen or diagnose patients with breast cancer in early stages and this compatible with results of many articles which achievement in different countries. (4,5,6). The use of Tumor marker CA15.3 for routine surveillance in early breast cancer is controversial (7). About 5%



**Figure 2.** Distribution of CA 15-3 according to tumor stages.

of normal individuals may have a high serum marker measurement. Physician should be conversant with the causes of elevated tumor markers other than breast cancer such as benign breast disease, liver diseases, and other malignancies (8)

Conclusion: CA15.3, by itself, has not been shown to be more useful prognostic markers than the routine histopathological markers like tumor size, and stage.

Serum markers in breast cancer are helpful for clinician in providing more effective management of the disease, and different markers suggested in the last decades, one of them is CA15.3 the most widely used and investigated in breast cancer follow-up period.

**Keywords:** Breast cancer, CA15.3, Metastasis, Prognostic Marker.

#### REFERENCES:

1. Catharine Sturgeonş Practice guidelines for tumor marker use in the clinic.// J. Clinical Chemistry, 2002, v.48, p.1151-1159.
2. Duffy M. CA15.3 and related mucin as circulating markers in breast cancer.// J. Ann. Clin.Biochem., 1999, v.36, p.579-586.
3. Macis D., Cazzaniga M., Censi A De, Bonanni B.Role of traditional and new biomarkers in breast carcinogenesis. // J. Cancer 2009, v.3, p.157.
4. Keyhani M., Nasizadeh S., Dehghannejad A.Serum CA15.3 Measurment in breast cancer patients before and after mastectomy. // J.Arch Iranian Med., 2005, v.8, p.263-266.
5. Prabasheela B., Arivazhagan R.CA15.3 And Breast Cancer. IJPBS 2(2), April-June 2011.
6. Atoum M., Nimer N., Abduldayem S., Nasr H. Relationship among serum CA15.3 tumor marker, TNM, Staging, and estrogen, progesterone receptor expression in benign and malignant breast lesions.// APJOCP, 2012, v.13, p.857-860.
7. Molina R., Barak V., Van Dalen A. et.al. Tumor Markers in Breast Cancer- European Group on tumor markers recommendations.// J. Tumor Biol., v.26, 2005, p.281-293.
8. Perkins G., Slater E., Sanders G. et al. Serum tumor markers// Am. Fam. Physician, 2003, v.68, p.1075-1082.

# PROSTAT VƏZİ XƏRÇƏNGİNDƏ TRANSREKTAL ULTRASƏS MÜAYİNƏSİNİN ROLU

A. Kazimov

Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## THE ROLE OF TRANSRECTAL ULTRASOUND IN PROSTATE CANCER

A.Kazimov

Transrectal ultrasound (TRUS) was first developed in the 1970s. Prostate cancer most commonly appears as a hypoechoic focal lesion in the peripheral zone on TRUS but the appearances are variable with considerable overlap with benign lesions. Using of 3D TRUS in the diagnostics of prostate cancer elevate sensibility of this method to 84%, and diagnostic accuracy to 96%.

**Key words:** transrectal ultrasound, prostate cancer

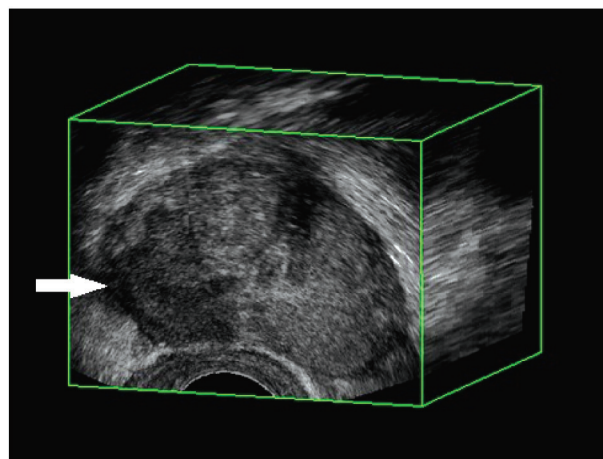
Transrektal ultrasəs müayinəsi (TR-USM) yüksək tezliklik (6-12 Mgh) transdüseri birbaşa orqanın yaxınlığına yerləşdirməklə prostat vəzinin keyfiyyətli görüntülənməsinə imkan verən qeyri-invaziv diaqnostika metodudur. Prostat vəzi xərçənginin (PVX) ən tipik ultrasəs əlaməti prostat vəzinin periferik zonasında [2, 6, 20] hipoxogen düyünün olmasıdır (şəkil 1).

kapsulanın davamsızlığı, qabarması və nahamar olması, vəziyə posterior piy qatının və rektoprostatik bucaqların obliterasiyası, prostat vəzi əsasına yaxın hiper- və hipoxogen sahələrin olması, toxum kisəciklərinin asimetriyası, konturlarının nahamar olması aid edilir. Atrofiya və ya retension genişlənmə hallarında toxum kisəciklərinə invaziya diaqnozunu qoymaq olar [16, 18, 21]. Böyük



A

a – B-rejim, köndələn skan səthi. Prostat vəzinin sağ payının periferik zonasında hipoxogen şiş aşkar edilir (ox);



B

b – prostat vəzinin 3D rekonstruksiyası

Şəkil 1. Prostatvəzinin TR-USM müayinəsi

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən 40%-dən çox şişlər ultrasəs müayinəsi zamanı izoxogen olur və onların aşkar edilməsində TR-USM imkanları məhduddur [10, 14]. Bundan başqa göstərilən əlamətin özü spesifik deyil, belə ki, prostat vəzinin periferik zonası hüddullarında hipoxogen sahələr həmçinin xoşxassəli (prostatit və ocaqlı atrofiya) proseslərdə də rast gəlinir [3,8]. Bununla əlaqədar olaraq bəzi müəlliflər PVX-nin aşkar edilməsində TR-USM müayinəsinin rolunun məhdud olduğunu deyirlər [19].

Transrektal ultrasəs müayinəsinə əsasən PVX-nin ekstraorqan invaziyasının diaqnostik kriteriyalarına

həcmli şiş törəməsi prostat vəzinin və onu əhatə edən toxumaların asimetrikliyinə gətirib çıxarır. Prostat vəzi ətrafında aydın izlənən kapsulanın olmaması bədxassəli prosesin ekstraorqan yayılmasının nəticəsi ola bilər.

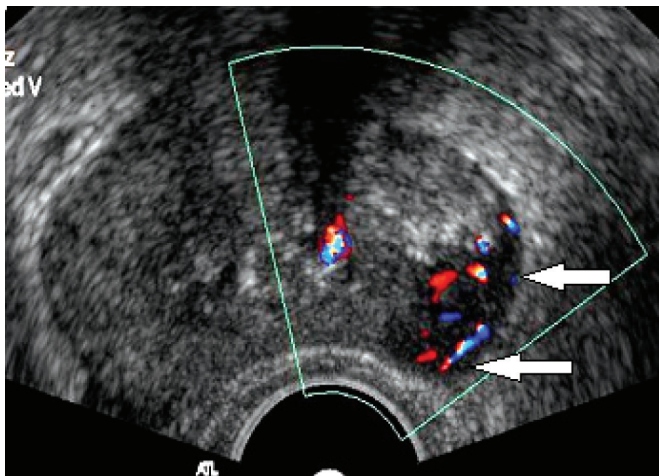
J.E. Pontesal və həmkarları sübut etdilər ki, TR-USM müayinəsi prostat vəzi kapsulasının prosesə cəlb olunmasını göstərmək gücünə malik olsada ekstrakapsulyar invaziya sərhədlərini aşkar etməkdə daha az informativ müayinə metodudur [5]. Xəstəliyin mərhələsini təyin etməkdə şişin ölçüləri vacib rol oynayır, lakin TR-USM müayinəsi ilə şişin həcmnin dəqiq qiymətləndirilməsi hər zaman mümkün olmur. Şişin qeyri-düzgün şəkli və

sıxlığının izoexogenliyi və həmçinin əksəriyyətinin polimorf olması, onun həcmnin ölçülməsini kifayət qədər çətinləşdirir [4,14].

Transrektal ultrasəs müayinəsi prostat vəzinin ön səthinin şişlərinin aşkar edilməsində aşağı həssaslığa malikdir. Bu onunla əlaqədardır ki, normada mərkəzi zonanın parenximası aşağı akustik müqavimətə malik olduğu üçün bu fonda hipoxogen şiş ocaqları vizualizə olunmaya bilər [7].

Transrektal ultrasəs müayinə metodunun əsas məhdudiyyətlərindən biri yumşaq toxuma rezolyusiyaya xüsusiyyətinin kifayət qədər olmamasıdır [1,13]. Digər müəlliflərin araşdırmalarına əsasən TR-USM B-rejimində görüntülmə texnikasının prostat vəzi xərçəngini təyin etməkdə həssaslığı və spesifikliyi müvafiq olaraq 40%-dən 50%-dək dəyişir (6002). Rəngli Doppler xəritələnməsi metodu ilə toxumaların vaskulyarizasiyasının qiymətləndirilməsinin mümkünlüyü prostat vəzidə şişin aşkar edilməsini daha da yaxşılaşdırmağa imkan verir [17, 20, 22] və həmçinin şişin kapsuladan kənar yayılması və toxum kisəciklərinə invaziyanın təyin edilməsində müayinə metodunun diaqnostik informativliyini xeyli artırır [2]. Energetik xəritələnməyin digər Doppler metodikalarından prinsipial fərqi ondan ibarətdir ki, onun əsasında tezlik yerdəyişməsinin qiymətləndirilməsi deyil, exosiqnal amplitudasının qiymətləndirilməsi durur, hansı ki, verilmiş həcmdə eritrositlərin sıxlığını təzahür etdirir. Şiş damarları üçün patoloji budaqlanma, onların kalibrlərinin diametrlərinin müxtəlifliyi, ayri gedışı, uc arteriollar əvəzinə kor ciblərin olması daha xarakterik əlamətlərdəndir [15,9]. Sauvain J.L. və həmkarlarının məlumatlarına əsasən bu metodikanın tətbiqi yerli yayılmış PVX-nin aşkar edilməsində TR-USM müayinəsinin həssaslığını 59%-dək artırmışdır [4]. Şəkil 1.3-də prostat vəzinin sol pəyində vaskulyarizasiyası artmış (oxlar) hipoxogen düyün şəklində xarakterizə olunan PVX-nin tipik ultrasəs şəkli təqdim olunmuşdur.

Daha müasir ultrasəs görüntülmə texnologiyaları, xüsusi ilə 3D TR-USM kifayət qədər yüksək diaqnos-



Şəkil 2. Prostat vəzinin TR-USM müayinəsi, rəngli doppler xəritələnməsi rejimi

tik informativliyə malikdir və metodun ekstra-kapsulyar invaziyayı aşkar etməkdə həssaslığı 84%-ə, dəqiqliyi 96%-ə çatır [6]. Transrektal ultrasəs müayinəsinin kontrast güclənməsi ilə aparmaq daha perspektivlidir. Halpern E. və həmkarlarının apardıqları araşdırmalara əsasən belə yanaşmanın tətbiq edilməsi transrektal ultrasəs müayinəsinin prostat vəzi xərçəngini aşkar etməkdə həssaslığını spesifikliyində əhəmiyyətli statistik fərq olmadan 38%-dən 65%-dək artırmışdır [18].

**Açar sözlər:** transrektal ultrasəs müayinəsi, prostat vəzi xərçəngi.

## ƏDƏBİYYAT

1. Purohit R. Et al. Imaging clinically localized prostate cancer. // J. Urol. Clin. N. Am., 2003, v.30, p.279–293.
2. Amiel G., Slawin K. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. // J.Urol. Clin. N. Am., 2006, v.33, p.329–337.
3. Frauscher F., Gradl J., Pallwein L. Prostate ultrasound – for urologists only? // J.Cancer Imaging., 2005, v.5, p.76–82.
3. Smeenge M., Mischi M., Languna Pes M. Et. Al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. // World. J. Urol., 2011, v.29, p.581–587.
4. Shinohara K., Wheeler T., Scardino P. The appearance of prostate cancer on transrectalultrasonography: correlation of imaging and pathologicalexaminations. // J. Urol., 1989, v.142, p.76–82.
5. Shinohara K. Et al. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal andmalignant prostate. // J.Urol. Clin. North. Am., 1989, v.16, p.675–691.
6. Ellis W., Brawer M. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. // J. Urol., 1994, v.152, p.2304–2307.
7. Akin O., Hricak H. Imaging of prostate cancer. // J.Radiol. Clin. N. Am., 2007, v.45, p.207–222.
8. Scardino T. Et al. Staging of prostate cancer: value of ultrasonography. // J. Urol. Clin. North. Am., 1989, v.16, p.713–734.
9. Ohori M. Et al. Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: a clinicopathological study. // Br. J. Urol., 1993, v.72, p.799–808.
10. Pontes J. Et al. Preoperative evaluation of localized prostatic carcinoma by transrectal ultrasonography // J. Urol., 1985, v.134, p.289–291.
11. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М.: МЕД-пресс-информ, 2002, 168 с.
12. Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А. Рак предстательной железы: новые возможности в диагностике локализованных и местнораспространенных форм заболевания. // Ж. Андрология и генитальная хирургия, 2006, № 2, с. 14–19.
13. Cornud F. Et al. Endorectal color Doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. // Am. J. Roentgenol., 2000, v.175, p.1161–1168.
14. Sedelaar J. Et al. Value of contrast ultrasonography in the detection of significant prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. // J.Prostate, 2002, v 53, p.246–253.
15. Yu K., Hricak U. Imaging prostate cancer. // J. Radiol. Clin. N. Am., 2000, v.38, p.59–85.
16. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Ньюшко К.М. Стадирование рака предстательной железы: обзор современных. Практические рекомендации по применению различных диагностических методов при раке предстательной железы. / Актуальные вопросы диагностики и лечения рака предста-

- тельной железы: материалы международной научно-практической конференции, 2006, Минск : РНМБ, с.40–45.
17. Зубарев, А.В., Гажонова В.Е., Матякин Г.Г. Трансректальное ультразвуковое исследование в мониторинге лечения больных раком предстательной железы. // Ж. Эхография, 2000, № 3, с.263–271.
  18. Зубков, А.Ю. Инвазивные ультразвуковые вмешательства при новообразованиях мочевого пузыря и предстательной железы. // Казан. Мед. Ж., 1997, № 3, с.204–206.
  19. Sauvain J. Et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. // J. Eur. Urol., 2003, v.44, p.21–30.
  20. Mitterberger M., Pinggera G., Pallwein L. Et. Al. The value of three-dimensional transrectal ultrasound in staging of prostate cancer // Br.J.Urol. Int., 2007, v.100, p.47–50.
  21. Halpern E., Rosenberg M., Gomella L. Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection // J. Radiology, 2001, v. 219, p. 219–225.
  22. Hilton W., Padalecki S., Ankerst D. Et al. Temporal Changes in the Clinical Approach to Diagnosing Prostate Cancer. // JNCI Monographs, 2012, p.162-168

# QARIN BOŞLUĞU ÜZÜVLƏRİNİN XƏSTƏLİKLƏRİNƏ GÖRƏ MÜXTƏLİF CƏRRAHIYƏ ƏMƏLIYYATLARINDAN SONRA, RELAPAROTOMİYALARIN KLİNİKİ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, A.R.Əliyev, R.S.Zeynalov, Y.R.Əliyarov

Milli Onkologiya Mərkəzi,

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşmə İnstitutu, Bakı ş.

## CLINICAL EVALUATION OF RELAPAROTOMY BY PATIENTS AFTER DIFFERENT SURGICAL PROCEDURES IN ABDOMINAL CAVITY

A. Kerimov, N. Askerov, A. Aliyev, R.Zeynalov, Y.Aliyarov

We studied results of 185 relaparotomy which were carried out in department of abdominal oncology during the last 10 years from 5780 patients, who underwent surgical procedures because of different disease of organs in abdominal cavity and retroperitoneal space. From 185 patients who underwent relaparotomy (bleeding, anastomotic leaks, eventration, peritonitis, early adhesive obstruction, fistulas) by 11 patients it was carried out rerelaparotomy, and from these patients underwent relaparotomy in third time. We analyzed data from patients who underwent relaparotomy, and it was stated that mortality was decreased from 3,9% to 1,3%, and according this data we came to some scientific conclusions.

**Key words:** relaparotomy, bleeding, peritonite, anastomotic dehiscence, early adhesive disease

Dünyanın bir çox ölkələrində qarın boşluğu və periton arxası qeyri üzvlərinin bəd və xoş xassəli şişlərinin, başqa nahiyələrinin xəstəliyinə görə daha tez-tez rast gələn xəstəliklərdən hesab olunaraq bu sahənin istər xoş və istərsədə bəd xassəli şişlərin müalicəsi bir mənalı olaraq cərrahi yolu hesab edilir.

Ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq axır 10-20 il ərzində xəstələrdə müxtəlif qarın boşluğu üzvlərinin müxtəlif cərrahi əməliyyatlarından sonra baş vermiş fəsadların vaxtında korreksiyası relaparotomiya üsulundan geniş istifadə olunur. XX-ci əsrin müxtəlif illərində relaparotomiya üsulu 0,6%-3,8% təşkil edilirdisə, XXI-əsrin əvəlindən başlayaraq 7%-dən artıq olmuşdur. Bu faiz artımı heç də cərrahiyyə əməliyyatların taktiki səflərin yol verməsi əlaqələndirilməsi ilə bağlı olaraq bu xəstəliklərin struktur profilin dəyişiklikləri müxtəlifliyi ilə əlaqələndirmək və daha durust, bu xəstələr, ilkin xəstələnmə vaxtında yox, gec müraciət etməsinə görə, ələxsus abdominal xəstəlikləri olan xəstələrə şamil edilir.

Ümumiyyətlə hər hansı qarın boşluğu və periton arxası şiş xəstəliyinə görə cərrahi əməliyyatlarından sonra baş vermiş müxtəlif fəsadlar (qanaxma, anastomozların tamlığının pozulması, peritonit, erkən bitişmələr, müxtəlif bağırsağ şişləri, stres qanaxmalar, eventrasiya, korreksiya edilməsinə göstəriş təcili tələb olunan relaparotomiya və planlı təcili proqram üzrə yəni xəstənin vəziyyəti imkan verir ki onlara əlavə müəinələr (USM, icmalı rentgenoloji, futulaqrafiya və ümumi laborator) edilsin, və əməliyyat olunmuş xəstələri ölüm pəncəsindən xilas olunsunlar.

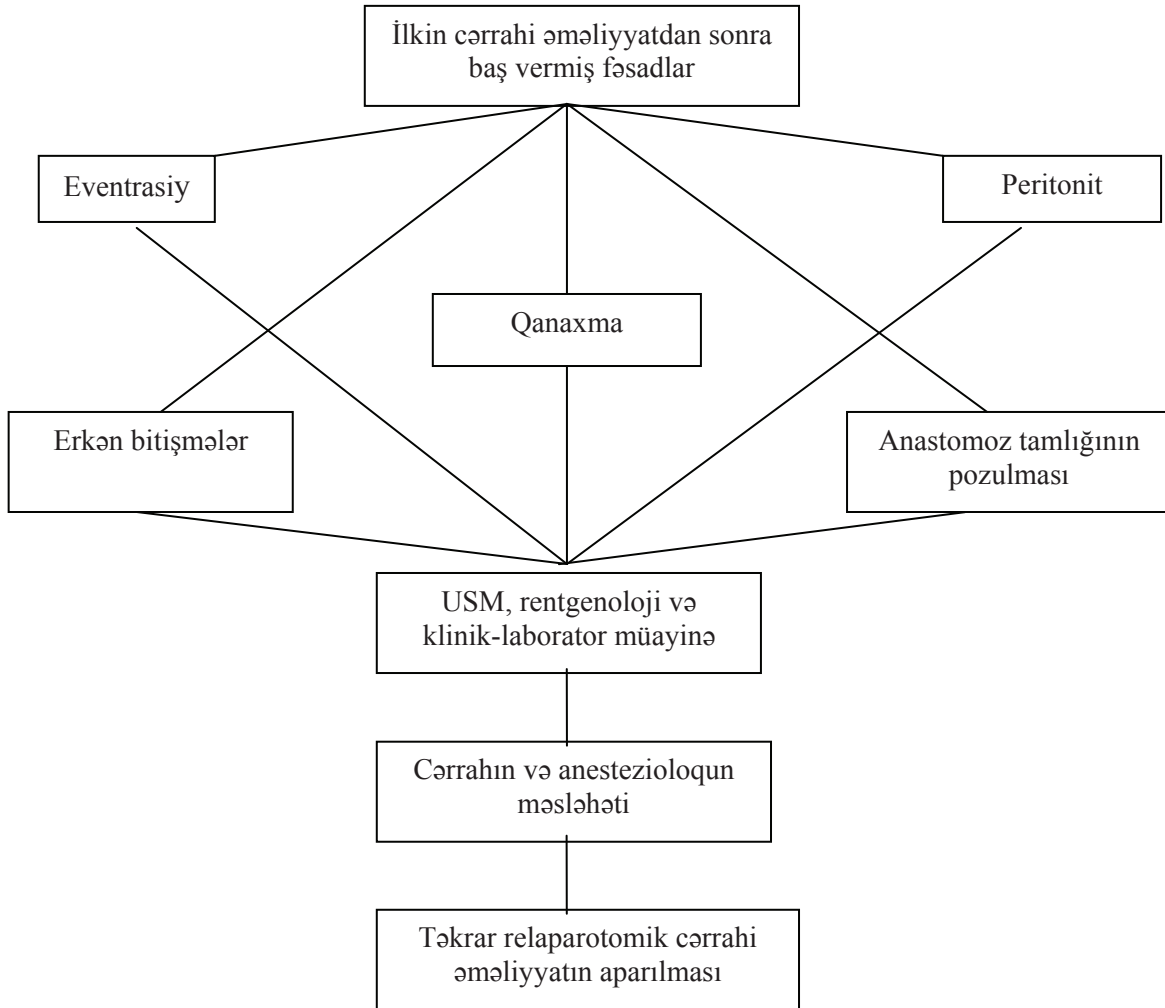
**Tədqiqatın məqsədi.** Xəstələrdə qarın boşluğu üzvlərinin mədə, çənbər "S"-ı və düz bağırsaqların, qaraciyər, mədə altı vəzi, öd kisəsi, dalağ və periton arxası qeyri-üzvü törəmələrə görə müxtəlif cərrahi əməliyyatlarından sonra baş vermiş fəsadların vaxtında relaparotomiyanın edilməsi və bu metodun kliniki olaraq qiymətləndirilməsi nəzərdə tutulur.

**Material və metodlar.** MOM-un onkoabdominal şöbəsində son 10 il ərzində (2005-2015 il) qarın boşluğunun müxtəlif üzvlərinin və periton arxası törəmələrinə görə 5780 cərrahiyyə əməliyyatı yerinə yetirilmişdir. Xəstələrin yaşı 30-82 arasında, onlardan kişilər – 3763, qadınlar – 2017 olmuşdur. Bu xəstələrə aşağıdakı cərrahi əməliyyatlara məhruz qalmışlar radikal gastroektomiya – 448, qastroektomiya və splenektomiya - 347, qastroektomiya dalağın saxlamaq şərti - 283, mədənin distal və proksimal subtotal rezeksiyası – 337, sağ və sol tərəfli hemikolektomiya – 1714, "S"-ı bağırsağın rezeksiyası – 318, düz bağırsağın yuxarı və aşağı ön rezeksiyası - 1098, düz bağırsağın qarın daxili və Hartman tipli rezeksiyası – 298, düz bağırsağın qarın-aralıq ekstirpasiyası – 246, xolesistektomiya – 223, qaraciyərin müxtəlif rezeksiyaları – 149, mədə altı vəzinin rezeksiyası və QPD rezeksiyalar – 314, dalağın çıxarılması 28, periton arxası qeyri-üzvü törəmələri çıxarılması. 127 xəstədə yerinə yetirilmişdir. 5780 xəstədən 5243 (90,5%) radikal və 537-də (9,5%) paliativ cərrahi əməliyyatına duçar olmuşdur.

**Alınan nəticələrin müzakirəsi.** 5780 xəstədə cərrahi əməliyyatlarından sonra 185 (3,2%) xəstələr də müxtəlif növ fəsadlar baş vermiş və öz əksini cədvəl 1-də

Cədvəl 1. Qarın boşluğu üzvlərinin cərrahi əməliyyatlardan sonra baş vermiş fəsadlar

Cərrahiyyə əməliyyata olunmuş üzvlər	Baş vermiş fəsadlar						Cəmi
	Qanaxma	Anast. pozulması	Eventerasiya	Erkən bitişmələr	Peritonit	Müxtəlif şişlər	
Mədə	29	4	6	2	3	2	46
Qaraciyər	5	0	1	0	0	0	6
Mədə alt vəzi	4	3	2	1	2	2	14
Nazik bağırsağ	2	1	0	3	2	1	9
Qalxan cəmbər bağırsağ	3	3	4	1	1	2	14
Köndələn cəmbər bağırsağ	4	4	1	1	2	2	14
Enən cəmbər və "S" bağırsağ	5	4	2	2	3	3	19
Düz bağırsağ	15	9	3	3	5	8	43
Qeyri üzvü periton arxası şişlər	11	0	3	3	3	0	20
Ümumi	78	28	22	16	21	20	185



Şəkil 1. İlkin cərrahi əməliyyatdan sonrakı dövrdə baş vermiş müxtəlif fəsadların korreksiyasının algoritmi.

qeyd edilib və bunlara relaparotomiya (185 xəstədən 11-nə relaparotomiya və bunlardanda 4-nə 3 dəfə relaparo-

tomiya) yerinə yetirilmişdir. Fəsadların növlərindən asılı olaraq 185 xəstədən 158-nə təxirə salınmaz və 27-sinə



isə planlı-təcili relaparotomiya edilmişdir.

1 №-li cədvəldə göründüyündən müxtəlif üzüvlərdə cərrahi əməliyyatlarından sonra baş vermiş fəsadlar qeyd edilmişdir beləki, mədə üzərində cərrahi əməliyyatdan sonra qanaxma – 29, anastomozların pozulması – 4, eventrasiya – 2, peritonit – 3, erkən bitişmələr – 2, peritonit – 3, müxtəlif şişlər – 2, qaraciyər üzərində lobektomiya və seqmentektomiyadan sonra qanaxma – 5, eventrasiya – 1, mədə altı vəzi cərrahi əməliyyatından sonra qanaxma – 4, anastomozların tamlığının pozulması – 3, eventrasiya – 2, erkən bitişmələr – 1, peritonit – 2, müxtəlif svişlər – 2, nazik bağırsağ qanaxma – 2, anastomozun pozulması – 1, erkən bitişmələr – 3, peritonit – 2 və müxtəlif svişlər – 1, qalxan, köndələn, enən və S-1 bağırsağın cərrahi əməliyyatlarından, sonra qanaxma – 12, anastomozların pozulması – 11, eventrasiya – 7, erkən bitişmələr – 4, peritonit – 6, və müxtəlif svişlər – 7; düz bağırsağ üzərində aparılmış cərrahi əməliyyatından sonra qanaxma – 15, anastomozun pozulması – 9, eventrasiya – 3, erkən bitişmələr – 3, peritonit – 5 və müxtəlif svişlər – 8; qeyri üzvü periton arxası şişlərdə qanaxma – 11, eventrasiya – 3, erkən bitişmələr – 3, və peritonit – 3 xəstədə baş vermişdir.

Bu fəsadları nəzərə alaraq təkrari cərrahi müalicəyə ehtiyacı olan xəstələr üçün alqoritm tərtib edilib (şəkil 1). İlk cərrahi əməliyyatından sonra baş vermiş fəsadlar (peritonit, qanaxma, eventrasiya, bitişmələr, anastomozların tamlığının pozulması) olan xəstələrə təxirəsalınmaz rentgenoloji, USM və kliniki-laborator müainələrdən sonra cərrah və anestezioloq ilə məsləhətləşmələr aparılaraq və təkrari relaparotomiya cərrahi əməliyyat aparılmışdır.

Bütün bu səbəbləri dəqiqləşdirdikdən sonra bu xəstələr relaparotomiya edilmiş və fəsadlar cərrahi yolla ləğv edilmişdir. Beləki, 185 xəstədən 168 (90,8%) nəfər sağalmış və 17 (9,2%) xəstədə ümumi intoksikasiya fonunda poliorqan çatmamazlığı səbəbinə ölüm baş vermişdir.

Beləliklə, cərrahi əməliyyatına ducar olmuş xəstələrdə, əməliyyatdan sonra baş vermiş fəsadlara görə vaxtında relaparotomiya edilməsi bilavasitə ümumilikdə ölüm faizinin azalmasına səbəb olaraq, və 10 il ərzində orta hesabla 3,9%-dən 1,3-ə qədər endirilmişdir.

Yekün olaraq, əldə etdiyimiz nəliyyətlər, bizə bir daha sübut edir ki, cərrahın vəzifəsi təkə düzgün və korrekt əməliyyat etməkdən savayı, onun borcu əməliyyatdan sonra baş vermiş fəsadlara vaxtında təyin edib re (re)-laparotomiya metodundan istifadə etməlidir.

Nəticələr.

1. Mədə-bağırsağ törəmələri olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatından sonra baş vermiş fəsadlar rela-

parotomiya etməklə ləğv edilməsi 55,6% xəstədə kliniki sağalma baş vermişdir.

2. Düz bağırsağ xəstəlikləri olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatından sonra baş vermiş müxtəlif fəsadların relaparotomiya vasitəsilə 22,2% xəstədə kliniki sağalma baş vermişdir.

3. Peritonarxası sahənin qeyri üzvü şişləri olan xəstələrdə əməliyyatdan sonra qanaxmaya görə 13,3% peritonit halına görə 6,7% eventrasiyaya 2,7% görə xəstələrə relaparotomiya edilmiş və kliniki sağalma baş vermişdir.

**Aşar sözlər:** relaparotomiya, qanaxma, peritonit, anastomoz tamlığı, erkən bitişmələr.

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Аскерхапов Г.Р., Гусейнов А.Г., Загиров У.З. и др. Применение алгоритма в определении показаний к повторным операциям при перитоните. // J. Ann. Surg., 1993, v.218, p.111-119.
2. Гешелин С.А. Неотложная онкохирургия. Киев, Здоровье, 1988, 196 с.
3. Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004, с.223-321.
4. Мелехов Е.П. диагностика ранних послеоперационных осложнений и повторные операции в абдоминальной хирургии. // Ж. Хирургия, 1981, №8, с.83-87
5. Мышкин К.И., Блювштейн Г.А. Спорные вопросы терминологии и классификации релапаротомии. // Ж. Хирургия, 1989, №2, с.69-73.
6. Савельев В.С., Гологорский В.А. Повторные оперативные вмешательства в экстренной абдоминальной хирургии у лиц пожилого и старческого возраста. // Ж. Хирургия, 1987, №1, с.9-14.
7. Сельчук В.Ю. Внеорганные забрюшинные опухоли. ЭКО-и.М., 2004. с.238-240
8. Шалимов С.А., Гриневич Ю.А., Мясоедова Д.Д. Справочник онкологии. Киев. Здоровье, 2000, с.551.
9. Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Мехтиев Р.И. Диагностика и лечение послеоперационного перитонита. // Ж. Хирургия, 1987, №1, с.87-90.
10. Alan J. Sorkey, Michael D. Farnell, Hughj Williams Jr. et al. The complementary roles of diagnostic peritoneal lavage and computed tomography in the evaluation of blunt abdominal trauma. // J. Surgery, 1989, v.106., p.794-802.
11. Alexander E., Clark R. Computed tomography in the diagnosis of abdominal Hemorrhage. // JAMA, 1982, v. 248, p.1 104-1107.
12. Antalic J., Dostalava E., Filarovsky J. et al. O prinoso ultrasonografic u urgentuej brusntuj chirurgii. // J.Rorh Chir., 1989, N 5, p.351 -359.
13. Aprahamian C., Wittmana D.H. Operative management in intraabdominal infection. // J. Ann. Surg., 1991, v.19, p.453 455.
14. Badowski A., Domaniecki J., Lapinski J. Powtorne wezence relaparotomy. // J. Wiad. Lek., 1979, v.32, p.457-461
15. Battorfi I., Fazekas T. et al. Experience in 735 operations of laparoscopic cholecystectomy. // Ж. Хирургия, № 4, 1995, с. 18-19.

## ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ В ШЕКИ-ЗАКАТАЛЬСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ

*Ф.А.Марданлы, Ш.А.Алыев, В.М.Мададова, Р.Ш.Ганифаева, Л.М.Ибишева*  
*Национальный Центр Онкологии, г. Баку*

### MORBIDITY AND MORTALITY CERVICAL CANCER SHEKI-ZAGATALA ECONOMIC REGION

*F.Mardanly, Sh.Aliyev, V.Madadova, R.Ganifaeva, L.Ibisheva*

Analysis of the incidence of the female population of Sheki-Zagatala economic region of Azerbaijan Republic revealed that cervical cancer is the most common form of malignant neoplasms nosology, the value of the extensive index which was 6,7%. Noting the significant variation in terms of intensive incidence rate (7,0‰000) and the index of prevalence (38,3‰00). Standardization of indicators by age revealed the highest incidence rate in the age group 60-69 years (3,0). Mortality rates are relatively high and amounted to the value of total mortality coefficient - 0.02 ‰, with lethality rate -27.2%.

**Key words:** morbidity, mortality, lethality, cervical cancer

Рак тела матки является одним из самых распространенных форм злокачественных новообразований в ряде стран Европы и Северной Америки. Ежегодно в мире регистрируется 851,9 тысяч случаев заболеваний гениталий.

По данным В.М.Чиссова и соавт. [1,2], ежегодно в Российской Федерации около 16 тысяч женщин заболевают и около 6 тысяч погибают от данной нозологической формы.

Следует отметить, что величина 5-летней выживаемости среди больных раком тела матки достаточно высока, поскольку у большинства женщин данные заболевания диагностируются на ранних стадиях [3].

Широкое распространение заболеваемости рака тела матки может быть объяснено не только увеличением продолжительности жизни женщин, но и прогрессирующим ростом таких заболеваний, как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, миома матки, бесплодие [4].

Основой для изучения заболеваемости и смертности рака тела матки в Шеки-Закатальском эконо-

мическом регионе послужили данные статистической формы отчетности №7 за период 2015 год.

Для оценки эпидемиологической ситуации были использованы рекомендации ВОЗ [5,6], которые включали в себя нижеследующие показатели: экстенсивный (в ‰), интенсивный, стандартизованный, пораженность (в 0/0000.), летальность (в ‰), 5-летняя выживаемость, агрессивность.

В структуре заболеваемости злокачественных новообразований у лиц женского пола в изучаемом регионе рак тела матки занимает 2-3 место, величина экстенсивности показателя которого составляет 6,7 ‰.

Следует отметить на достаточно высокую вариабельность в величинах данного показателя между административно-территориальными районами (более чем 4 раз). При величине экстенсивности показателя в Огузском районе на уровне 2,9‰, в Шекинском районе данная величина составила 12,0‰.

Аналогичная картина была отмечена и при определении коэффициентов интенсивности и пораженности (таб 1.).

**Таблица 1.** Показатели интенсивности и пораженности в Шеки-Закатальском экономическом регионе

Административно-территориальное образование	Показатель заболеваемости в ‰/0000.	
	Интенсивный показатель	Показатель пораженности
Шеки	13,4	52,3
Закатала	4,8	22,4
Балакян	4,2	46,3
Гах	2,2	2,5
Огуз	9,6	57,6
Габала	4,1	24,4
Регионы	7,0	38,3

Таблица 2. Стандартизованный показатель заболеваемости рака тела матки в Шеки-Закатальском регионе

Возраст	Абс.	На 100 тыс.населения	Средний стандарт	Стандартизованный показатель
0-17	-	-	24653,2	-
18-29	-	-	22729,3	-
30-39	1	2,4	13873,0	0,3
40-49	2	4,6	14658,3	0,7
50-59	7	16,9	13853,6	2,3
60-69	9	57,9	5213,1	3,0
70>	2	13,4	5023,5	0,7
Σ	21	7,0	100 000	7,0

Как видно из таблицы 1, отмечается значительный разброс в величинах интенсивного показателя заболеваемости и показателя пораженности. Высокие уровни изучаемых показателей были отмечены в Шекинском районе, как по величине интенсивного показателя (13,4%), так и по показателю пораженности (52,30/0000.). Наименьшие величины были отмечены в Гахском районе, которые были ниже аналогичных показателей в Шекинском районе в 6,1 и 20,9 раз (2,20/0000 и 2,50/0000 соответственно).

При расчете общего показателя смертности были отмечены относительно невысокие величины, которые варьировали в диапазоне 0,02-0,05 ‰, при величине обще регионального показателя 0,02‰.

Относительно низкие величины летальности были отмечены во всех административно-территориальных районах изучаемого региона. Исключение составил Огузский район, где величина коэффициента летальности составила 50,0%. В целом по региону величина данного показателя составила 9,5 %.

Как известно, одним из показателей эффективности мер по первичной профилактике и проводимого специального лечения является величина 5-летней выживаемости.

Проведенный статистический анализ позволил установить низкий уровень данного показателя в Закатальском и Шекинском районах, величина 5-летней выживаемости которых была ниже общерегионального показателя в 1,9 и 2,6 раз (14,3% и 10,6 % соответственно). В целом по региону величина данного показателя не высока и составила 27,2%.

Расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости рака тела матки представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в возрастных группах 0-17 и 18-29 лет не были отмечены случаи заболеваемости данной нозологией. Начиная с возрастной группы 30-39 лет отмечается подъем величины заболеваемости (в 10 раз) до возрастной группы 60-69 лет (0,30/0000. против 3,0 0/0000. соответственно). Величина регионального показателя независимо от возраста составила 7,00/0000.

Величина коэффициента агрессивности была относительно невысока, показатель которого в це-

лом по региону составил 0,3.

**Выводы 1.** Рак тела матки наиболее часто встречаемая нозологическая форма злокачественных новообразований у лиц женского пола в Шеки-Закатальском экономическом регионе, величина экстенсивного показателя которого составляет 6,7 ‰. Показатель заболеваемости составил по величине интенсивного и стандартизованного показателя 7,00/0000., при величине коэффициента пораженности 38,30/0000..

3. Высокий уровень заболеваемости рака тела матки отмечается в возрастной группе 60-69 лет.

4. Показатели смертности относительно не высокие и составили по величине общего коэффициента смертности 0,02 ‰, при коэффициенте летальности -27,2%. 5. Величина 5 –летней выживаемости составила 27,2%, при показателе агрессивности 0,3.

**Ключевые слова:** заболеваемость, смертность, летальность, рак тела матки

## ЛИТЕРАТУРА

1. Онкология. II Справочник практического врача. Под редакцией И. В. Поддубной. М., МЕД пресс-информ, 2009, с. 15.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. ФГУ МНИОИ, 2010, 256 с.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO), 2010, с.67-75.
4. Энциклопедия клинической онкологии (основные средства и методы диагностики и лечения злокачественных новообразований). Под редакцией М.И. Давыдова. ООО, РЛС -2004, 1456 с.
5. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994, с.17-42
6. Мерабашвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы / Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Рук. для врачей, часть I, СПб, 2011, с.125-138.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ АБЕРРАНТНЫХ МАРКЕРОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В КОСТНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ

*Ф.М.Ахундова, Л.П.Менделеева, Р.А.Алиева, Р.К.Таги-заде, М.К.Мамедов*  
Республиканская клиническая больница им. Акад. Мир-Касимова, НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эвайзова, Национальный центр онкологии, г.Баку

### INVESTIGATION OF MULTIPLE MYELOMA ABERRANT MARKERS EXPRESSION IN BONE MARROW AT PATIENTS FOR THE MOMENT OF DISEASE DIAGNOSTICS BY IMMUNOPHENOTYPING

*F.Akhundova, L.Mendeleyeva, R.Aliyeva, R.Tagi-zadeh, M.Mamedov*

In the presented article authors shown received data dedicated to the investigation of multiple myeloma aberrant markers expression in bone marrow. The investigation performed at the moment of the disease diagnostic stage.

**Key words:** multiple myeloma, immunophenotyping, aberrant markers.

До последнего времени эффективность лечения при множественной миеломе (ММ) оценивалась традиционными методами, такими как клинические, морфологические и серологические. Применение дополнительных методов исследования костного мозга, таких как иммунофенотипирование и молекулярные исследования является стандартной практикой при многих гематологических заболеваниях в развитых странах. Данные методы позволяют получить больше информации о заболевании, исследовать остаточные опухолевые клетки, оценить эффективность лечения [1] и прогноз заболевания, а так же предупредить рецидив заболевания. Исследование, так называемого, остаточного опухолевого клона используется в виде термина минимальная остаточная болезнь или же минимальная резидуальная болезнь. Важно отметить, что оценка остаточного опухолевого клона (МОБ) наиболее целесообразна в случае наличия исходного иммунофенотипа больного, который был выявлен на этапе диагностики заболевания. Т.е. для оценки эффективности лечения необходимо сравнить количественную экспрессию маркеров на фоне лечения с исходной экспрессией этих же маркеров на момент диагностики заболевания.

Наиболее популярными являются два самых высокочувствительных метода для определения МОБ или МРБ это молекулярный и иммунофенотипический. Чувствительность молекулярного метода, в частности ПЦР, превышает возможности ИФТ и составляет (10-5 и 10-7). Однако эти исследования достаточно трудоемки, а так же дороги, к тому же их применение достаточно ограничено, представляется возможным только у 75% пациентов. Напротив, ИФТ методом

МПЦ более доступно и применимо (90-95% пациентов) и характеризуется так же относительно высокой чувствительностью (10-4), к тому же занимает гораздо меньше времени в преподготовке пробы.

Следует подчеркнуть, что в основе ИФТ лежит выявление стволовых миеломных клеток (МКл). В ближайшем будущем, данная методика будет одним из необходимых критериев диагностики среди пациентов с МПНГ в случае преждевременной трансформации в ММ, а так же для определения ответа на терапию и выявления раннего рецидива [2].

Методика ИФТ включает в себя подготовку образцов аспирата КМ, окрашенных моноклональными антителами, сопровождающаяся впоследствии компьютеризацией полученных результатов. Преимуществом данного метода является исследование большого количества клеток за довольно короткий период времени, одновременное выявление поверхностных и внутриклеточных антигенов, а так же характеристика клеток, даже в случае присутствия их в небольшом количестве в образце [3,4]. ИФТ решает следующие задачи в отношении ММ: четкая идентификация и характеристика опухолевых клеток; идентификация прогностических маркеров; предупреждение ложной диагностики ММ; выявление МРБ; рекомендации в отношении терапии болезни, основанной на воздействии на антитела; компьютеризации результатов исследования: роста, дифференцировки клеток во внутриклональной CD 45 иерархии [5] и экспрессии маркеров, характерных для каждого заболевания.

При исследовании образца костного мозга пациента с ММ, оценка одновременной экспрессии

CD138 совместно с CD38 и слабой экспрессией CD45 [16] представляет собой лучшую комбинацию маркеров для идентификации плазматических клеток и устанавливает их различие между другими популяциями лейкоцитов и ГСК. Несмотря на то, что CD38 в большей мере экспрессируется на ГСК [6], яркая интенсивность данного антигена наблюдается на плазматических клетках в гораздо более отчетливом виде, чем при других популяциях ГСК, что еще больше выделяет профиль ПКл [7,8,9].

Каждый из таких маркеров, как CD19, CD 117 и CD 56 имеет свое значение как при диагностике заболевания, так и в процессе лечения: к примеру, CD19- это 95кД гликопротеин, который появляется на очень ранних стадиях созревания предшественников В-лимфоцитов и постоянно экспрессируется на зрелых В-лимфоцитах. При ММ, О-ПКл в большинстве своем негативны по экспрессии CD19, однако присутствует у большинства Н-ПКл [10]. Что касается CD117- который известен, как c-Kit и 145 кД гликопротеин, экспрессирующийся в норме в КМ предшественниками ГСК. Экспрессия данного маркера выявляется во всей миелоидной линии до стадии созревания промиелоцитов и в эритроидной линии до про-эритробластной стадии. CD117 обычно не экспрессируется зрелыми В-клеточными опухолями. В качестве важного исключения, при ММ экспрессируется в 16-30 % случаев, согласно данным литературы. Экспрессия CD 117 при ММ ассоциируется с благоприятным прогнозом при ММ [10, 11,12]. Не менее важен маркер CD 56, который представляет собой -180 кД гликопротеин и экспрессируется НК клетками. Экспрессия CD56 наблюдается среди остеобластов костного мозга [13], субпопуляций циркулирующих дендритных клеток [14] и стромальных клеток костного мозга [15] и т.д.

Выявление яркой экспрессии CD56 часто является благоприятным прогностическим фактором и встречается ~ у 4 % пациентов с ММ. Так например, если CD56 отсутствует на начальном этапе, болезнь протекает более агрессивно, в то время как потеря CD56+ на ПКл раньше времени может предвещать лейкокемизацию опухоли.

Наиболее точная и корректная иммунофенотипическая характеристика ПКл предоставлена в источнике [17]. Так при ИФТ нормальных плазматических клеток (**Н-ПКл**) выявляется экспрессия следующих антигенов: CD38+bright, CD138+bright, CD19+, CD45+/-, CD20-, CD27+, CD28-, CD56, CD81+, CD117-,CD200-/+ . А при ИФТ опухолевых клеток плазматических клеток (**О-ПКл**) представлены следующие характеристики антигенов: CD38+low, CD19-, CD45dim/-, CD20+, CD27-/low, CD28+, CD56+bright, CD81-low, CD117+, CD200 bright.

**Материалы и методы:** Пациенты, вошедшие в исследование, проходили лечение в научно-клини-

ческом отделе химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГНЦ (Гематологический научный центр) ФГБУ МЗиСР г. Москва за период с октября 2009 г. по сентябрь 2012 г.

В исследование вошло 24 пациента, которым диагноз ММ был установлен в ГНЦ. Соотношение мужчин и женщин составило: 14/10. Возраст больных варьировал от 26-71 (50.6±2.45) лет. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями International Myeloma Working Group (IMWG 2008).

Среди 24 пациентов, у 15 (62,5 %) отмечалась G форма ММ, у 4 (N=16 %) А форма, а у остальных 5 (20,8 %) ВJ форма. Соотношение λ/κ составило 16/8. У 9 пациентов (N=37,5 %) на момент диагностики определялись мягкотканые компоненты, у 5 (N=20,8 %) патологические переломы, у остальных множественные деструкции костной системы. Всем пациентам проводилось лечение по стандартному протоколу, однако в зависимости от чувствительности опухоли, наличия мягкотканых компонентов, индукционная ХТ видоизменялась.

Схема индукционного лечения, включала в себя от 4-6-8 курсов VD, PAD или VCD. У некоторых пациентов на последующих курсах индукционной терапии, ввиду отсутствия чувствительности опухоли применялись такие препараты, как мелфалан и ревлимид.

ИФТ клеток костного мозга было выполнено с помощью метода 4-х цветной проточной цитофлуориметрии на приборе Cytomics FC500 (Beckman Coulter (BC), США). Исследование иммунофенотипа у пациентов с ММ на момент диагностики представляло собой выявление aberrантных маркеров CD19/CD117/CD56 в популяции ПКл CD138+/38+/CD45-/dim. ИФТ первичным пациентам было выполнено при подсчете на 50.000 событий.

В работе использовались 3 комбинации 4-х цветных маркеров: CD 138 FITC/38 PE/45 PC7/19 PerCP, CD 138 FITC/38 PE/CD45 PC7/CD 117 PerCP Cy5.5, CD 138 FITC/38 PerCP-Cy 5.5/CD 45 PC7/56 PE, а так же контрольные пробирки. С целью исследования маркеров ММ на момент диагностики, а так же для выявления остаточной опухолевой популяции минимальной резидуальной болезни (МРБ) был взят за основу протокол A. Rawstron [16].

**Результаты и обсуждение:** С помощью метода иммунофенотипирования при первичной диагностике множественной миеломы у всех 24-х пациентов проводилась качественная и количественная оценка aberrантных маркеров (CD19, CD117, CD56) в популяции ПКл CD 138+/CD38+/CD45-/dim. Результаты исследования качественной экспрессии маркеров CD138, CD38 и CD45 были сходными у всех пациентов данной группы, т.е. были представлены в виде **CD138+/CD38+/CD45-/dim**, в связи с чем эти данные не были отражены в таблице 1.

Таблица 1. Исследование aberrантных маркеров в популяции ПКл у первичных пациентов с множественной миеломой

№	Пациенты ФИО	Иммунофенотип aberrантных маркеров ММ
1.	А.Е.В.	CD19-/117-/CD56+
2.	Б.Л.Л.	CD19+/117+/CD56+
3.	Б.А.И.	CD19-/117-/CD56+
4.	Б.С.Г.	CD19-/117-/CD56-
5.	К.А.А.	CD19+/117+/CD56+
6.	К.В.В.	CD19+/117+/CD56+
7.	О.А.А.	CD19-/117-/CD56-
8.	П.И.Л.	CD19-/117-/CD56+
9.	Р.И.А.	CD19-/117+/CD56+
10.	Ш.В.Д.	CD19-/117-/CD56+
11.	Ш.В.И.	CD19+/117+/CD56+
12.	Т.Н.В.	CD19-/117-/CD56+
13.	Х.Е.Г.	CD19+/117+/CD56+
14.	З.Ю.А.	CD19-/117-/CD56-
15.	Х.Д.П.	CD19-/117-/CD56+
16.	А.Н.Г.	CD19+/117+/CD56+
17.	М.Г.Б.	CD19-/117+/CD56+
18.	Г.В.В.	CD19-/117-/CD56+
19.	Ц.И.П.	CD19-/117+/CD56+
20.	Г.Е.Д.	CD19-/117-/CD56+
21.	Т.А.В.	CD19-/117-/CD56-
22.	Г.А.В.	CD19-/117+/CD56+
23.	К.Н.Г.	CD19+/117-/CD56+
24.	Р.Н.С.	CD19-/117-/CD56+

В таблице 1 представлены различные комбинации aberrантной экспрессии ПКл у пациентов с множественной миеломой на момент диагностики заболевания. Как видно из таблицы, наиболее часто встречающимся иммунофенотипом у пациентов с множественной миеломой на момент диагностики заболевания являлся CD138+/CD38+/CD45-/dim/CD19-/117-/CD56+ фенотип ПКл.

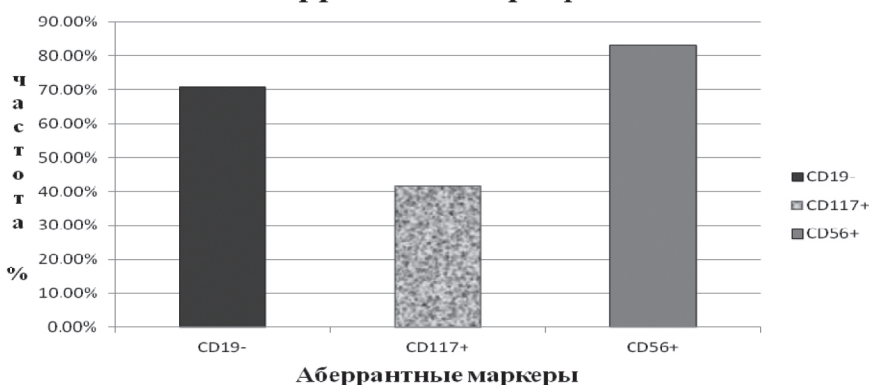
Рисунок 1, представленный в виде гистограммы, иллюстрирует частоту встречаемости aberrантных маркеров у пациентов с множественной миеломой на момент диагностики заболевания.

экспрессии CD 117- отмечалось у 14 пациентов (58,33 %); экспрессия CD 56+ наблюдалась у 20-ти пациентов (83,3 %); отсутствие экспрессии CD 56- отмечалось у 4-х пациентов (16,66 %).

На рисунке 2, показан образец иммунофенотипирования пациента с множественной миеломой на момент диагностики заболевания. На рисунках от А до Н показаны различные комбинации экспрессии антигенов или их отсутствия на поверхности ПКл.

Хочется отметить, что в нашем исследовании среди пациентов с множественной миеломой на момент диагностики заболевания наиболее часто на-

Рисунок 1. Частота встречаемости aberrантных маркеров



Характеристика экспрессий aberrантных маркеров среди пациентов с множественной миеломой: отсутствие экспрессии CD 19- выявлялось у 17 пациентов (70,83 %); экспрессия CD 19+ выявлялась у 7 пациентов (29,16 %); экспрессия CD 117+ выявлялась только у 10-ти пациентов (41,6 %); отсутствие

блюдался иммунофенотип CD19-/CD56+, который так же встречался у различных авторов [11], [12], [17], см. рисунок 2. Что касается экспрессии маркера CD117, в литературе [11] и [12] отмечено, что данный маркер выявляется на поверхности О-ПКл только лишь у 1/3 больных и является предвестником бла-

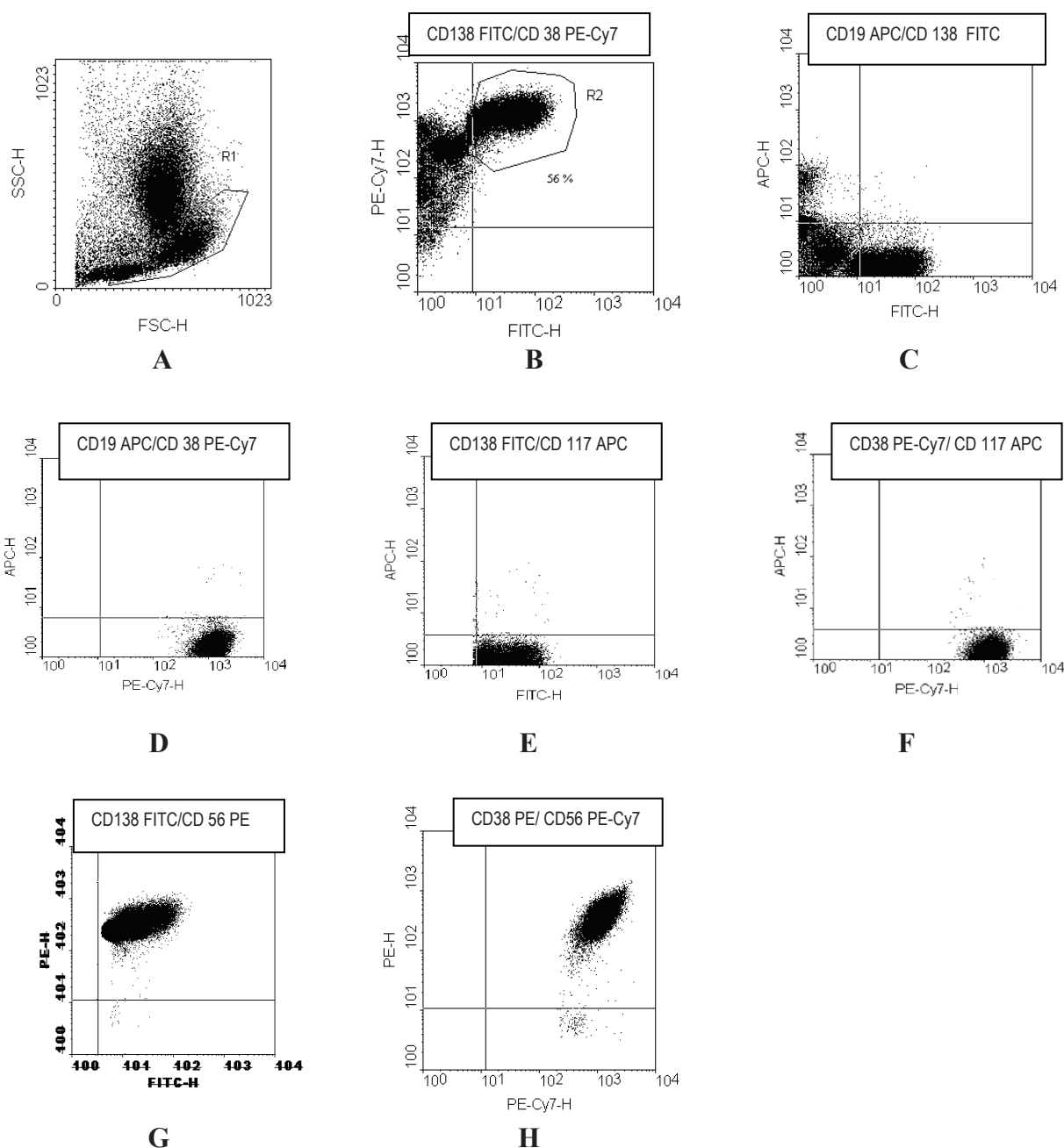


Рисунок 2. А - Выбор гейта лейкоцитов по FSC против SSC; В - CD138+/CD38+ ПКл; С - CD19-CD38+ ПКл; D - CD19-CD138+ ПКл; E - CD117-CD138+ ПКл; F - CD117-CD38+ ПКл; G - CD56+CD138+ ПКл; H - CD56+CD38+ ПКл.

гоприятного прогноза заболевания. В нашем случае экспрессия данного маркера встречалась менее чем у половины больных. Таким образом, исследование иммунофенотипа множественной миеломы, характеризующегося aberrантной экспрессией антигенов на момент диагностики заболевания, играет важную роль для оценки эффективности лечения при последующем мониторинге остаточных опухолевых клеток на различных этапах лечения, а также для предупреждения рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** множественная миелома, иммунофенотипирование, aberrантные маркеры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lima M., Teixeira Mdos A., Fonseca S., et al. Immunophenotypic aberrations, DNA content, and cell cycle analysis of plasma cells in patients with myeloma and monoclonal gammopathies. // J. Blood Cells Mol Dis., 2000, v.26, p.634-645.
2. Paiva B., Almeida J., Perez-Andres M., et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. // J. Clin Cytom., 2010, v.78, p.239-52.
3. San-Miguel J., Vidriales M., Orfio A. Immunological evaluation of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukaemia (AML) // J. Best Pract Res Clin Haematol., 2002, v.15, p.105-18.
4. Vidriales M., San-Miguel J., Orfeo A., et al. Minimal residual disease monitoring by flow cytometry. // J. Best Pract Res Clin Haematol., 2003, v.16, p.599-612.
5. Bataille R., Jigo G., Robillard N., et al. The phenotype of normal,

- reactive and malignant plasma cells. Identification of “many and multiple myelomas” and of new targets for myeloma therapy. // *J. Haematologica*, 2006, v.91, p.1234-1240.
6. Funaro A., Malavasi F. Human CD38, a surface receptor, an enzyme, an adhesion molecule and not a simple marker. // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 1999, v.13, p.54-61.
  7. Harada H., Kawano M., Huang N., et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. // *J. Blood*, 1993, v.81, p.2658-63.
  8. Terstappen L., Johnsen S., Segers-Nolten I., et al. Identification and characterization of plasma cells in normal human bone marrow by high-resolution flow cytometry. // *J. Blood*, 1990, v.76, p.1739-47.
  9. Almeida J., Orfao A., Ocqueteau M., et al. High-sensitive immunophenotyping and DNA ploidy studies for the investigation of minimal residual disease in multiple myeloma. // *Br. J. Haematol.*, 1999, v.107, p.121-31.
  10. Ortolani C. Flow Cytometry of Hematological Malignancies, 2011, 326 p.
  11. Robillard N., Wuillame S., Moreau P., et al. Immunophenotype of Normal and Myelomatous Plasma-Cell Subsets. // *Front. Immunol.*, 2014, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00137>.
  12. Rihova L., Raja K., Raja M. et al. Immunophenotyping in Multiple Myeloma and Others Monoclonal Gammopathies. // In: «Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress», 2013, 334 p.
  13. Scott A. Ely and Daniel M. Knowles. Expression of CD56/Neural Cell Adhesion Molecule Correlates with the Presence of Lytic Bone Lesions in Multiple Myeloma and Distinguishes Myeloma from Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Lymphomas with Plasmacytoid Differentiation. // *Am. J. Pathol.*, 2002, v.160, p.1293–1299.
  14. Gruenbacher G., Gander H., Rahm A., et al. CD56+ human blood dendritic cells effectively promote TH1-type gammadelta T-cell responses. // *J. Blood*, 2009, v.114, p.4422-31.
  15. Battula V., Treml S., Bareiss P., et al. Isolation of functionally distinct mesenchymal stem cell subsets using antibodies against CD56, CD271, and mesenchymal stem cell antigen-1. // *J. Haematologica*, 2009, v.94, p.173-84.
  16. Rawstron A. Immunophenotyping of Plasma Cells. // *Current Protocols in Cytometry*, 2006, 6.23.1-6.23.14.
  17. Arroz M., Came N., Lin P., et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. // *J. Clin Cytom.*, 2016, v.90, p.31-9.



## MMP-9 EXPRESSION IN BREAST CANCER PATIENTS (IN METASTASIS AND AS PROGNOSTIC BIOMARKER)

*Ghalib Noori Nasr, G. Nasrullayeva, A. Gaziyeu, Jawad KH Al-Ali*  
*Azerbaijan Medical University, Baku,*  
*Basra Cancer Centre, Basra (Iraq)*

### DÖŞ XƏRÇƏNGİ XƏSTƏLƏRİNDƏ MMP-9 (METAZTAZDA VƏ PROQNOSTİK BIOMARKER KİMİ)

*Ghalib Noori Nasr, G.M.Nəsrullayeva, A.Y.Qaziyev, Cavad X. Al-Ali*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*  
*Bəsrə Xərçəng Mərkəzi, Bəsrə ş. (İraq)*

Döş xərçəngi bütün dünya üzrə qadınlarda ən geniş yayılmış xərçəng xəstəliklərindəndir. Matriks Metalloproteinaz -9 (MMP-9) şişin invazyasında iştirak edir və MMP-9 xərçəngin inkişafına şərait yaradır və hüceyrədaxili matriksin dağılması nəticəsində xərçəngdən ölümə gətirib çıxarır və metaztaz ilə sıx məsafədə yerləşir, metalloproteinaz şiş hüceyrələrinin əsas şişdən gizlənməyinə şərait yaradır, yerli toxumaları cəlb edir, qan dövranına daxil olur və ikinci nahiyələrə çataraq burada və başqa orqanlarda yeni şişlərin yaranmasına səbəb olur, bu məqsədlə son tədqiqatlar təsdiq edir ki, şiş hüceyrələrindəki MMP-9 həmin hüceyrələrin metaztaz inkişafı ilə sıx əlaqədədir və hüceyrələri izləmək üçün biomarker kimi istifadə olunur.

**Açar sözlər:** Döş xərçəngi, Metaztaz, MMP-9, Biomarker

**Introduction:** Matrix Metalloproteinase(MMPs) are a family of structural and functional related to proteolytic enzymes, consists of more than twenty five members, and they are divided into five groups with respect to their preferential degradation of the different matrix substrates and can be regarded as: gelatinases, matrilysin, collagenases, stromelysin and membrane type MMPs [MT- MMPs](1). They play a crucial role in normal tissue remodeling during embryogenesis, growth, and wound healing. However, excessive MMP activity is often associated with inflammatory conditions leading to destruction of normal tissue architecture, they are important in tumor invasion and building of metastatic information because of their ability to degrade extracellular matrix protein (ECM). The study of (MMPs) is highly relevant to cancer research, particular in area of metastasis. Tumor metastasis is multistep process involving the dissemination of tumor cells from the primary tumor to secondary tumor at a distant organ or tissue.

One of the first step in metastasis is the degradation of the basement membrane in which (MMPs) have been implicated. MMPs are secreted by tumor cells themselves or by surrounding stromal cells stimulated by the nearby tumor.(2)

Numerous studies have linked altered MMPs expression in different human cancers with poor prognosis. MMP-1,-2,-3,-7,-9,-13, and -14 all have elevated expression in primary tumors and /or metastasis. Synthetic or natural inhibitors of the MMPs result in inhibition of

metastasis, which up- regulation of MMPs lead to enhanced cancer cell invasion. Besides serving as a simple means for initial detection of malignant tumors, MMPs could be used to monitor the effectiveness of cancer treatment.(3)

**MMP-9.** The other name is (Gelatinase –B) was first discovered in neutrophils in 1974. MMP-9 has been described to release the biologically active form of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) which play an important role in angiogenesis. Absence of MMP-9 also leads to disorders in bone development. MMP-9 is only present in neutrophils where is stored in granules to be rapidly released after stimulation. Expression in many other cells types is inducible by (inflammatory) stimuli, is increased in malignant cell lines and correlate with metastatic potential. Research on matrix metalloproteinases (MMPs) and in particular on Gelatinase – B (MMP-9) has grown exponentially in the decade (2003-2012).(4)

**MMPs and spread of cancer.** Carcinoma spread in several ways, they can move directly into the skin and muscle via lymphatic and other lymph nodes and via the blood stream to lungs, bone, liver and brain(5). Whatever the route of metastasis, the tumor cells must first migrate through the local tissues, non invasive breast cancers remain within the basement membrane of the terminal duct lobule. Invasive breast cancers involve the dissemination of cancer cells, outside the basement membrane of the duct and the lobules into surrounding adjacent normal breast tissue stroma.(6) Changes in

malignant cell are often accompanied by alterations in the supporting myoepithelium and stroma cells due to a combination of events leading up to the invasion of stroma, angiogenesis, and eventual break through into the lymphatic, and blood vessels.(7) MMP-9 has been shown to exert both pro and antitumorogenic properties. MMP-9 activates tumorinfiltrating macrophages into a tumor inhibiting phenotype

Macrophages secrete MMP-9 and their podosomes are capable of directly degrading the pericellular ECM

Macrophages also promote tumor invasion by secreting uPA (Urokinase Plasminogen Activator). UPA initiates a proteolytic cascade that results in the conversion of plasminogen to plasmin which mediates proteolysis. Breast tumor cells are then free to flow out of the ductally constrained tumor mass into the surrounding stroma and subsequently gaining access to the vasculature with the ability to colonise distant sites. High levels of UPA are associated with poor prognosis in breast cancer and an elevated serum UPA is an established prognostic factor used for determining treatment-based decisions in early breast cancer used for determining treatment(8). Breast cancer is the most common malignant and the second leading cause of cancer-related death after lung cancer among women in the United States and Europe

Due to major advances in screening and early diagnosis procedures, most breast cancer are diagnosed at an early stage. However 6% to 10% of patients still present with metastatic breast cancer at the time of diagnosis for

those patients, relapse tend to occur earlier and survival rates are shortened.(2)

**MMPs and Immune Responses to Cancer.** Inflammatory reactions are an important component of human neoplasia. The immune system is capable of recognizing and attacking cancer cells, but cancer cells have developed many ways to escape immune surveillance. MMPs are involved in the escape mechanisms. Tumor-specific cytotoxic T-lymphocytes, natural killer cells, neutrophils and macrophages are among the inflammatory cells that infiltrate tumors. The proliferation of T-lymphocytes is regulated by cytokine signaling by means of interleukin-2 receptor- $\alpha$  (IL-2R $\alpha$ ). MMPs including MMP-9 can cleave IL-2R $\alpha$ , and thereby suppress the proliferation of the T-lymphocytes. MMPs also activate TGF- $\beta$ , an important regulator of the T-lymphocyte response against tumors.(9).

**MMP-9 & Breast Cancer.** Results showed a statistically significant correlation between MMP-9 and grading. The MMPs are expressed in physiological situations and pathological conditions involving inflammation. MMPs regulate several functions related to inflammation including bio-availability and activity of inflammatory cytokines and chemokines. There is also evidence that MMPs regulate inflammation in tumor microenvironment, which plays an important role in cancer progression. MMPs are overexpressed in many types of cancer and have been associated with tumor progression due to their capacity to degrade the basement membrane and

**Table 1.** Expression of MMP9 and its relationship with clinical outcome of patients with breast cancer.

MMP9	Expression level	Cancer subtype	Cell type	Correlation with prognosis
MMP9	High	Lymph node-negative breast cancer	-	Shorter relapse-free survival
	High	-	Cancer cells	Longer relapse-free survival
	Positive	Estrogen receptor positive	Stroma	Shorter relapse-free survival and breast cancer-related survival
	Low	Invasive ductal carcinoma	-	Shorter relapse-free survival
	Positive	Invasive ductal carcinoma	Cancer cells	Shorter relapse-free survival
	Positive	Invasive ductal carcinoma	Stroma Fibroblast and MIC*	Shorter relapse-free survival
	High	Basal like	-	Shorter relapse-free survival
	Positive	Basal like	Stroma Fibroblast and MIC	Shorter relapse-free survival
	Positive	Luminal A	Stroma Fibroblast and MIC	Shorter relapse-free survival

MIC\*: Mononuclear Inflammatory Cells

activate growth factors. Inflammation is one of the hallmarks of cancer initiation and progression, infiltration of immune cells such as tumor-associated macrophages (TAMs) have a role in tumor progression, however, depending on their phenotype macrophages can have either tumor-killing (M1) or tumor-promoting (M2) properties.

Differential expression of MMP-9 reflects the extent at cellular differentiation in Breast cancer cells and is closely related to the most aggressive subtypes of Breast Cancer. Hence MMP-9 is a promising prognostic biomarkers of high grade Breast cancer. MMP-9 expression could help segregate subsets of aggressive Breast cancer into clinically meaningful subtypes. (10)

The following table indicate the relation between the subtypes of breast cancer and expression of MMP-9 levels (11, 12, 13)

**MMP-9 as Prognostic Biomarker in Breast Cancer.** Breast cancer remains the most common cancer in women. Despite tremendous progress in treatment, the survival result is still not optimistic (14, 15). For appropriate management of breast cancer patients in clinical precise prognostic and predictive factors are urgent. The accumulating evidence showed that biological molecular play an essential role in the prognosis of breast cancer and seemed more specific than markers currently used in clinical such as TNM stage, weight loss and lymph nodes metastasis. Thus a need for better prognostic markers based on tumor biology has arisen. Among them, MMP-9 positive expression was reported to be a poor prognostic factor for breast cancer patients and regarded as one of the most promising markers. The expression of MMP-9 can help to make decision for therapeutic of the breast cancer patients. (3, 16, 17)

**MMP-9 as Therapeutic.** MMPs have been an important therapeutic target for over two decades, with growing interest towards the design of inhibitors that are highly specific against different MMP isoform and possess a high therapeutic index over older generation compounds. (1)

Result show a positive correlation between plasma MMP-9 activity and the treatment or metastasis to other tissue. According to the finding plasma MMP-9 level can be used as useful factor for investigating the reaction status of breast cancer patients to the treatment. MMPs have been investigated as potential targets for cancer therapeutic, but clinical trials using broad – spectrum MMP. (18, 19, 20)

Conclusion : Most recent studies showed that there is a useful diagnostics marker for detection of breast cancer and follow up progression and metastasis by MMP-9 .

**Key Words:** Breast cancer, Metastasis, MMP-9, Biomarker

## REFERENCES

1. Arpita A., Dieg R-P., Jennifer A. et al. Zinc-Binding Groups modulate selective inhibitors of MMPs. // J. Chem. Med Chem., 2008, v.3, p.812-880.
2. Ibrahim T., Mercatali L., Amadori D. A new emergency in oncology: bone metastasis in breast cancer patients. // J. Oncology Letters, 2013, v.6, p.306-310 J
3. Noah A., Rajaa M., Nahi Y., Mohamed E. Matrix Metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 in stages II – III Breast cancer in Iraqi women. // J. Med Biol. Sci. Res., 2015, v.1, p. 30-37
4. Vandosien J., Van Steen P., Opendakker G. Biochemistry and Molecular biology of Gelatinase B (MMP-9): The Next Decade. // J. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 2013, v. 48, p.222-72 .
5. Walker R. Breast In : under wood JCE editor. General and systemic pathology .4th edition Churchill Livingstone ;2005, pp.467-492.
6. Sainsbury J., Ross G., Thomas I. Breast cancer in : Dixon JM, editor – ABC of breast disease .3rd edition .Blackwell; 2006. pp:36-41.
7. Lester S. The breast. In Kumar v, editor .pathological basis of .8 Disease .7th edition Elsevier Saunders; 2005, pp.269-342.
8. Decock J., Paridaens R., Cufer T. Proteases and Metastasis : clinical relevance now days .// J. Current Opinion oncology, 2005, v.17, p.545 – 550 .
9. Mikala Egeblad and Zena Werb .New function for the MMPs in Cancer Progression .Nature Reviews // J. Cancer, 2002 v. 2, p.161-174 .
10. Leifler K., Svensson S. et al. Inflammation induced by MMP-9 enhances tumor regression of experimental breast cancer. // Ap. 15, 2013, v.190, p.4420 -30 .
11. Vizoso F., Gonzalez L., Corte M. et al. Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer. // Br. J. Cancer, 2007, v. 96, p.903-911.
12. Li H., Cao D., Liu Y., et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. // J. Breast Cancer Res. Treat., 2004, v.88, p. 75-85.
13. Pellikainen J., Ropponen K., Kataja V. et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2, and prognosis. // J. Clin. Cancer Res., 2004, v.10, p.7621-7628.
14. Jemal A., Siegel R., Xu J, Ward E. Cancer Statistic 2010 . // Cancer J. Clin., 2010, v.60, p. 277 – 300 .
15. Qiu-Wan Wu, Qing-Mo Yang, Yu-Fan Huang et al. PLOS ONE May 20, 2014. Expression of clinical significance of MMP-9 in Lymphatic Invasiveness and metastasis of breast cancer .
16. Eiman M. Yousif, Muhammed R. Tabia, Yues St-Pierre and Louis A Gabouri . BMC Cancer 2014, 14 :609., MMP-9 Expression varies according to molecular subtypes of breast cancer.
17. Moretza S., Simin H. Measurement of MMP-9 Expression level for treatment assessment in breast cancer patients. / Knowledge & Health, 2008, v.3, p.20-24
18. Farina A., Mackay A. Gelatinase MMP-9 in Tumor pathogenesis and Progression. // J. Cancer (Basel), 2014, 6, p.204 -96.
19. Mark p, Walberg and Susan L Ravnan : Metastasis breast cancer a review of current and novel pharmacotherapy. // Formulary J., 2011, v.46, p.130-146
20. Visoso F., Gonzalez L., Corte M. et al. Study of MMPs and their inhibitors in breast cancer. // Br. J. Cancer, 2007, v.96, p. 903 – 911 .

# EZOFAQOQASTRAL BİRLƏŞMƏNİN SIEWERT II TİP ADENOKARSİNOMASI ZAMANI ADYUVANT KİMYƏVİ DƏRMAN MÜALİCƏSİNİN SƏMƏRƏSİ

*R.B.Bayramov, S.E.Hüseynova, R.T.Abdullayeva, V.V.İbrahimov  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

## EFFECT OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH SIEWERT'S TYPE II EGJ ADENOCARCINOMA

*R.Bayramov, S.Huseynova, R.Abdullayeva, V.İbrahimov*

To study the effect of adjuvant chemotherapy following extended transhiatal total gastrectomy for Siewert's type II EGJ adenocarcinoma.

The study enrolled 142 patients undergone extended total gastrectomy for Siewert's type II EGJ adenocarcinoma (including 103 patients receiving adjuvant chemotherapy) from January 2001 till December 2015 at the Department of Oncology, Azerbaijan Medical University.

5-year survival rate was 32.6% and 43.2%, respectively for patients undergone extended total gastrectomy by transhiatal access alone and for the patients receiving adjuvant chemotherapy in addition to the mentioned surgery ( $p < 0.05$ ).

Adjuvant chemotherapy substantially increases survival for the patients with Siewert type II adenocarcinoma of the EGJ.

**Key words:** adenocarcinoma of esophagogastric junction, Siewert type II adenocarcinoma, adjuvant chemotherapy

Ezofaqoqastral birləşmə (EQB) adenokarsinoması məlum olmayan səbəblərdən rastgəlmə tezliyi getdikcə artan bədxassəli şiş olub [1, 2, 3] lokoregional mərhələdə aşkar edildiyi hallarda xəstələrin üçdə ikisində radikal cərrahi əməliyyat aparıla bilər [4]. Aqressiv cərrahi taktikanın aparılmasına baxmayaraq, müvafiq xəstələrin yalnız üçdə biri 2 ildən çox yaşayır, digər hissəsində isə ağciyərlərdə, qaraciyərdə və sümüklərdə uzaq metastazlar inkişaf edir [5, 6]. Sonuncu arqument EQB adenokarsinoması zamanı sistemik müalicə üsulunun – kimyəvi dərman terapiyasının zəruriliyini yetərincə əsaslandırma bilən tutarlı dəlillərdəndir. Əldə edilmiş ədəbiyyat məlumatlarına əsasən EQB adenokarsinoması zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonra adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin səmərəsi kifayət qədər araşdırılmamışdır [1].

EQB adenokarsinomasının elmi və praktik fəaliyyətdə, beynəlxalq olaraq, daha geniş istifadə edilən təsnifatı Siewert təsnifatıdır. Bu təsnifata görə episentri anatomik kardiadan 5.0 sm proksimalda və 5.0 sm distalda yerləşən adenokarsinomalar EQB adenokarsinoması adlandırılır. Qida borusunun distal hissəsinin adenokarsinoması və subkardial mədə xərçəngi hallarında bu məfhum o zaman şamil edilir ki, şiş anatomik kardiaya sirayət etmiş olsun [7]. Qeyd edilən şərtləri qarşılayan adenokarsinomalar bu təsnifata görə 3 tipə ayırılır [7, 8]:

I tip: episentri anatomik kardiadan 1.0-5.0 sm

proksimalda yerləşən, qida borusunun intestinal metaplaziya zonasından (Barrett qida borusundan) inkişaf edən və EQB-yə proksimaldan infiltrasiya edən adenokarsinoma;

II tip: episentri anatomik kardiadan 1.0 sm proksimalda və 2.0 distalda yerləşən, kardiyanın selikli qişasından və EQB-nin qısa seqmentli intestinal metaplaziya zonasından inkişaf edən adenokarsinoma;

III tip: episentri anatomik kardiadan 2.0-5.0 sm distalda yerləşən və EQB-yə distaldan infiltrasiya edən subkardial adenokarsinoma.

Hazırkı tədqiqat işinin məqsədi EQB-nin Siewert II tip adenokarsinoması zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonra aparılan adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin effektivini öyrənməkdən ibarətdir.

**Material və metodlar:** Tədqiqatın kontingentini 2001-ci ilin yanvar ayından 2015-ci ilin dekabr ayınadək Azərbaycan Tibb Universitetinin onkologiya kafedrasında bizim cərrahi briqada tərəfindən EQB-nin Siewert II tip adenokarsinomasına görə radikal cərrahi əməliyyat aparılmış xəstələr təşkil edir. Qeyd edilən müddət ərzində 174 xəstə (k-131, q-43) qeyd edilən diaqnoza görə bizim tərəfimizdən radikal cərrahi əməliyyata məruz qalmışdır. Xəstələrin 19-da sol torakoabdominal kəsiklə mədənin genişləndirilmiş proksimal rezeksiyası (Oswa-Garlock əməliyyatı), 2-də transhiatal yolla mədənin genişləndirilmiş proksimal rezeksiyası, 11-də sol torakoabdominal kəsiklə genişləndirilmiş qastrektomiya,

142-də transhiatal yolla genişləndirilmiş qastrektomiya əməliyyatı icra edilmişdir. Müqayisə edilən qrupların həmcinsliyini təmin etmək məqsədilə yalnız transhiatal yolla genişləndirilmiş qastrektomiya aparılmış xəstələr (142 xəstə) tədqiqat materialına daxil edildi. Xəstələrin orta yaşı 57.8 (32-80) təşkil etmişdir. Rezektatın patohistoloji müayinəsi bütün xəstələrin hamısında adenokarsinoma təsdiq etmişdir.

AJCC/UICC-nin 7-ci nəşrinə əsasən xərçəngin T mərhələsi xəstələrin 5-də (3.5%) T2, 49-da T3 (34.5%), 70-də (49.3%) T4a və 18-də (12.7%) isə T4b olmuşdur [9].

Proksimal rezeksiya haşiyəsinin uzunluğu orta hesabla 3.0 (2.6-4.4) sm təşkil etmişdir. Xəstələrin hamısında D2 limfodisseksiya ilə yanaşı aşağı paraezofageal limfa düyünlərinin disseksiyası da icra edilmişdir. Adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi (əsasən Sisplatin/5-Flüorurasil əsaslı) 103 xəstədə aparılmışdır. Kimyəvi dərman terapiyası kurslarının orta sayı 5 (3-6) təşkil etmişdir. Beləliklə, yaşama göstəriciləri müqayisəli şəkildə yalnız genişləndirilmiş qastrektomiya aparılmış (qrup I) və qeyd edilən cərrahi əməliyyatdan sonra adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi almış (qrup II) xəstələr arasında öyrənilmişdir. Yaşama göstəriciləri hesablanarkən ciddi postoperasion ağırlaşma ortaya çıxmış xəstələr nəzərə alınmamışdır.

Şişin T kateqoriyasına görə xəstələrin qruplarda paylanma tərzində əhəmiyyətli fərq müşahidə edilməmişdir ( $p>0.05$ ). Postoperasion nəzarət müddəti birinci qrupda orta hesabla, 52.6 ay (7-174 ay), ikinci qrupda isə 25.2 (2-98) ay təşkil etmişdir. Postoperasion müşahidə müddətləri arasındakı qeyd edilən fərq onunla əlaqədar olmuşdur ki, adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi intensiv şəkildə əsasən 2007-ci ilin iyul ayından etibarən tətbiq edilmişdir.

Kəmiyyət göstəriciləri arasındakı fərq Pirsou-

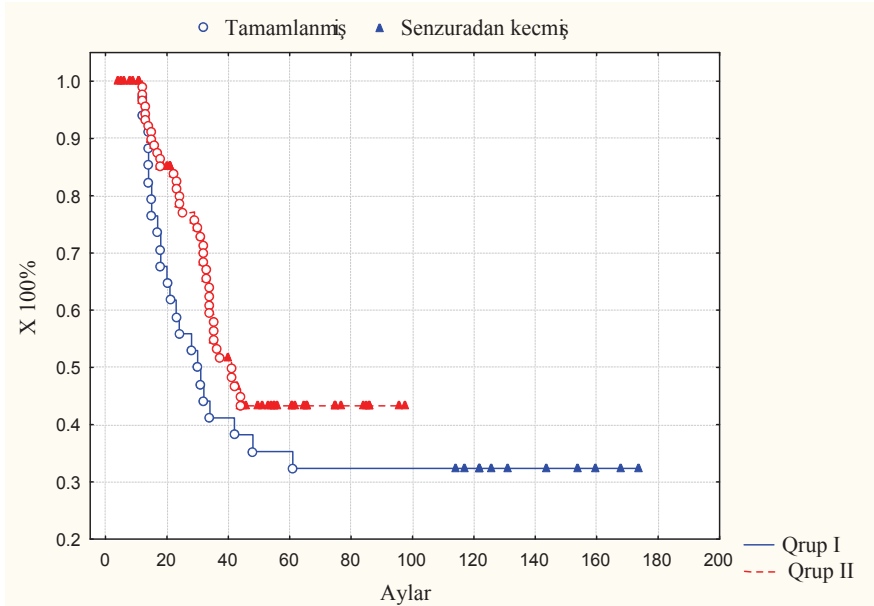
nun  $\chi^2$  vasitəsilə hesablanmışdır. Qrupların yaşama göstəriciləri Kaplan-Meier üsulu vasitəsilə hesablanmış, yaşama göstəriciləri arasındakı fərq isə long-rank testi ilə qiymətləndirilmişdir. P təsadüfilik ehtimalının 0.05-dən kiçik qiyməti statistik cəhətdən etibarlı qəbul edilmişdir. Statistik analizlər SPSS proqramının Windows üçün nəzərdə tutulmuş 10.0 versiyası (SPSS, Chicago, Illinois, USA) vasitəsilə yerinə yetirilmişdir.

**Nəticələr:** Bir xəstədə postoperasion ölüm müşahidə edilmişdir (0.07%). Rezektatın patohistoloji müayinəsi zamanı proksimal kəsik səthində 3 xəstədə (2.1%) xərçəng hüceyrələri aşkar edilmişdir (R1 rezeksiya). Qeyd edilən xəstələrin biri birinci qrupda, ikisi isə ikinci qrupda olmuşdur. Birinci qrupdan R1 rezeksiya aparılmış tək xəstədə cərrahi əməliyyatdan 6 ay sonra ezofaqoyeyunoanastomoz nahiyəsində residiv aşkar edilmişdir. Postoperasion müşahidə müddətində ikinci qrupdan olan R1 rezeksiya aparılmış iki xəstənin yalnız birində ezofaqoyeyunoanastomoz nahiyəsində residiv inkişaf etmişdir (cərrahi əməliyyatdan 11 ay sonra). R1 rezeksiya aparılmış ikinci xəstədə isə 76 ay müddətində qida borusu güdülündə residiv müşahidə edilməmişdir.

Postoperasion müşahidə müddətində qrupların heç birində mediastinal limfa düyünlərində şübhəli böyümə aşkar edilməmişdir. Birinci qrupdan olan xəstələrin 5-illik yaşama göstəricisi 32.6% və ikinci qrupdan olan xəstələrin müvafiq göstəricisi isə 43.2% (şəkil) təşkil etmişdir ( $p<0.05$ ).

**Nəticələrin müzakirəsi:** EQB-nin Siewert II tip adenokarsinoması zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonra aparılan adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin effekti kifayət qədər araşdırılmamış bir mövzu olaraq qalır [1]. Bu bərdə aparılmış çox az sayda tədqiqat işlərinin nəticələri ümumi bir konsensusun formalaşdırılmasına gətirib çıxara bilməmişdir.

Hazırkı elmi araşdırma retrospektiv bir tədqiqat işi



Şəkil 1. Adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi aparılmamış (Qrup I) və aparılmış (Qrup II) xəstə qruplarının yaşama göstəriciləri ( $p<0.05$ ).

olsa da, müqayisə edilən qrupların yaş və cins tərkibinin fərqli olmaması, cərrahi əməliyyatın həcmnin eyniliyi və cərrahi əməliyyatın eyni cərrahi briqada tərəfindən icra edilməsi baxımından, fikrimizcə, etibarlı nəticələrin əldə edilməsinə imkan yaratmağa qadirdir. 103 xəstəyə radikal cərrahi əməliyyatdan sonra adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi aparılmış, 38 xəstə isə yalnız radikal cərrahi əməliyyatın imkanlarından yararlına bilmişdir. Qeyd edildiyi kimi yalnız cərrahi əməliyyat aparılmış (qrup I)

Xəstələrin 1-də (2.6%), radikal cərrahi əməliyyatdan sonra adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi almış xəstələrin (qrup II) 2-də (1.9%) patohistoloji müayinə radikal cərrahi əməliyyatın R1 rezeksiya olduğunu təsdiq etsə də ( $p>0.05$ ) ikinci qrupdakı xəstələrin birində qida borusu güdülündə 76 aylıq postoperasion müşahidə müddətində residiv inkişaf etməmişdir ( $p>0.05$ ). Fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmasa da R1 rezeksiya aparılmış iki xəstədən birində adyuvant kimyəvi dərman müalicəsindən sonra ezofaqoyeyunoanastomoz nahiyəsində 5 ildən çox müddət ərzində residivin inkişaf etməməsi müvafiq adyuvant terapiyanın effekti kimi qiymətləndirilə bilər.

Yaşama göstəriciləri hesablanıb müqayisə edilərkən müəyyən etdik ki, 5-illik yaşama göstəricisi adyuvant kimyəvi müalicə aparılmamış qrupda 32.6%, adyuvant müalicə aparılmış qrupda isə 43.2% (şəkil) təşkil etmişdir ( $p<0.05$ ). Beləliklə, müəyyən etdik ki, EQB-nin Siewert II tip adenokarsinoması zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonra aparılan adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi 5-illik yaşama göstəricisini, orta hesabla, 11% artırmağa qadirdir. Adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin və radiokimioterapiyanın EQB adenokarsinomalı xəstələrin ömürlərini uzatdığını digər tədqiqatların nəticələri də təsdiq edir [1, 10]. Lakin qeyd edilən tədqiqatlardan fərqli olaraq bizim tədqiqat yalnız EQB-nin Siewert II tip adenokarsinoması olan xəstələri əhatə edir.

Yaponiyada adyuvant və neoadyuvant müalicə alınmamış EQB adenokarsinomalı xəstələr üzərində aparılmış bir prospektiv tədqiqatın nəticəsinə əsasən Siewert II tip adenokarsinoması zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonra inkişaf etmiş metastazların əsasən hematogen metastazlar olduğu müəyyən edilmişdir [11]. Metastaz müvafiq xəstələrin 44.4%-də inkişaf etmiş və radikal cərrahi əməliyyatdan, orta hesabla, 12.5 ay (1-67) ay sonra müşahidə edilmişdir. Qeyd edilən arqument də özlüyündə EQB-nin Siewert II tip adenokarsinoması olan xəstələrdə hematogen metastazların inkişafının

qarşısını almağa yönəldilmiş tədbirlərin əhəmiyyətli ola biləcəyini əsaslandıran əhəmiyyətli dəlillərdən biridir. Odur ki, qeyd edilən mütəxəssislər də EQB adenokarsinoması zamanı multimodal yanaşmanın tətbiq edilməsinin tərəfdarı olduqlarını bəyan etmişlər.

Beləliklə, aldığımız nəticələr EQB-nin Siewert II tip adenokarsinoması zamanı adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin yaşama göstəricilərini artırmasını etibarlı şəkildə təsdiq edir. Odur ki, fikrimizcə, T2-T4b mərhələli müvafiq xərçəng zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonra adyuvant kimyəvi dərman müalicəsinin aparılması məqsədəuyğundur.

**Acar sözlər:** ezofaqoqastral birləşmə (EQB) adenokarsinoması, Siewert II tip adenokarsinoması, adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi

## ƏDƏBİYYAT

1. Armanios M., Xu R., Forastiere A. et al. Adjuvant Chemotherapy for Resected Adenocarcinoma of the Esophagus, Gastro-Esophageal Junction, and Cardia: Phase II Trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. //J. Clin Oncol, 2004, v. 22, p.4495-4499.
2. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002; //CA Cancer J Clin, 2005, v. 55, p.74-108.
3. Catalano V., Labianca R., Beretta G. et al. Gastric cancer. // Crit Rev Oncol Hematol, 2009, v.71, p.127-164.
4. Schrupp D., Forastiere A., Minsky B. Cancer of the Esophagus, in DeVita V. (ed): Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.1051-1091.
5. Urba S., Orringer M., Turrisi A., et al: Randomized trial of pre-operative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. //J. Clin Oncol, 2001, v.19, p.305-313.
6. Mariette C., Balon J., Piessen G. et al: Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. //J. Cancer, 2003, v.97, p.1616-1623.
7. Mönig S. and Hölscher A. Clinical Classification Systems of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Schneider P.M. (ed.), Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, p. 19-28.
8. Siewert J., Stein H. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. //Br. J. Surg., 1998, v. 85, p.1457-1459.
9. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual (7th edn). Springer: New York, 2009.
10. Kofod S.C., Muhic A., Baeksgaard L. et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. //Scand. J. Surg., 2012, v.101, p.26-31.
11. Hosokawa Y., Kinoshita T., Konishi M. et al. Recurrence Patterns of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma According to Siewert's Classification After Radical Resection. //J. Anticancer Research, 2014, v. 34, p.4391-4398.

## ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

*А.Э. Абасов, А.З. Дербендова, И.А. Гаджиева, Э.Э. Кязимов.  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

### TARGET THERAPY OF OVARIAN CANCER

*A. Abasov, A. Darbandova, I. Hacıyeva, E. Kazimov*

In recent years, developed a number of molecular targeted agents which are studied in the patients with ovarian cancer. Recent studies show that angiogenesis inhibitors are perspective drugs in the treatment of this tumors. The modest success of targeted therapy of ovarian cancer dictate the importance for the continuation of both genetic research and clinical trials of new drugs in the treatment of the most difficult category of gynecological cancer patients.

**Key words:** ovarian cancer, bevacizumab, angiogenesis.

Рак яичника остается ведущей причиной смерти среди злокачественных гинекологических опухолей и пятой среди всех злокачественных опухолей у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. новых случаев рака яичника, и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичника. По показателям заболеваемости рак яичника в странах Европы и Северной Америки занимает второе место среди опухолей женских гениталий, уступая лишь злокачественным новообразованиям тела матки. Высокая смертность от рака яичника связана с поздней диагностикой заболевания. Общая пятилетняя выживаемость больных раком яичника не превышает 35–40 %. До настоящего времени у 75 % больных раком яичника заболевание выявляется на поздних стадиях, с шансами 5-летней выживаемости не более 15–20 %. Несмотря на успехи первичного лечения рака яичника, у большинства больных с распространенным опухолевым процессом в течение ближайших двух лет развивается рецидив заболевания, который является причиной смерти этих больных. После впечатляющего прорыва в лечении рака яичника, связанного с появлением в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, существенных изменений до настоящего времени не произошло. Клинические исследования последних лет идут по пути изучения модификаций уже известных схем, присоединении третьего компонента к уже известному режиму, изучению различных путей и режимов введения цитостатиков, активному использованию хирургии на различных этапах лечения заболевания. В терапии рака яичника назрела необходимость в поиске новых терапевтических возможностей в связи с отсутствием значимых изменений в терапии этого заболевания в течение последних 15 лет.

В настоящее время целый ряд таргетных пре-

паратов проходит оценку в схемах лечения злокачественных новообразований яичников. Наиболее перспективными пока представляются препараты, направленные на торможение ангиогенеза.

Хорошо известный препарат бевацизумаб, действие которого реализуется за счет связывания с VEGF, по данным двух крупных исследований ICON7 и GOG-0218 статистически значимо увеличивает время до прогрессирования в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии химиотерапии рака яичников по сравнению с терапией карбоплатином и паклитакселом без бевацизумаба.

В исследовании GOG-0218 доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг. Пациентки с III-IV стадиями рака яичников были рандомизированы на 3 группы: в первой группе пациентки получали 6 курсов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом в сочетании с плацебо, во второй группе – 6 курсов химиотерапии с бевацизумабом 6 курсов с последующим переводом на поддерживающую терапию плацебо, а в третьей группе - 6 курсов химиотерапии с бевацизумабом в течение суммарно 15 месяцев во время химиотерапии и после ее окончания [3]. Оказалось, что добавление бевацизумаба только во время химиотерапии не приводит к улучшению результатов лечения по сравнению с группой контроля (медианы времени до прогрессирования составили 10,2 и 11,3 месяца). При этом применение бевацизумаба во время химиотерапии с последующим поддерживающим лечением бевацизумабом в течение 15 месяцев статистически значимо увеличивает медиану времени до прогрессирования на 4 месяца (рис. 1) по сравнению с группой контроля (14,1 и 10,3 месяца соответственно,  $p < 0,0001$ ).

Продолжительность жизни по итогам промежуточного анализа статистически значимо не различалась между тремя группами, что может быть связано с так называемым перекрестом, поскольку препарат

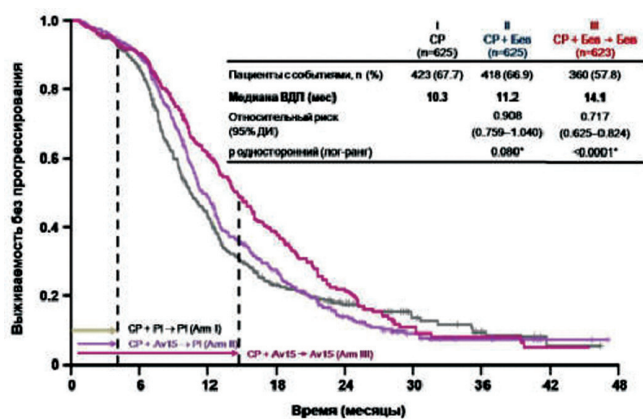


Рис. 1. Исследование GOG0218: время до прогрессирования

в период проведения этого исследования уже активно применялся в клинической практике при рецидивах рака яичников, и пациентки контрольной группы могли получать его в последующем. Так и было: в группе с плацебо последующее лечение бевацизумабом или другим антиангиогенным препаратом проводилось практически в два раза чаще, чем в группе с поддерживающим лечением бевацизумабом.

Исследование ICON7 предусматривало включение пациенток как с распространенным процессом (III-IV стадии), так и с ранним раком (Ic-II стадии). Кроме того, доза бевацизумаба в этом исследовании была в 2 раза ниже, а длительность его применения ограничивалась 12 месяцами [2]. Исследование также продемонстрировало пользу длительного лечения бевацизумабом с увеличением медианы времени до прогрессирования на 2 месяца (рис. 2) по сравнению с группой контроля, получавшей только химиотерапию без бевацизумаба (медианы составили 18,3 и 16 месяцев соответственно,  $p=0,001$ ).

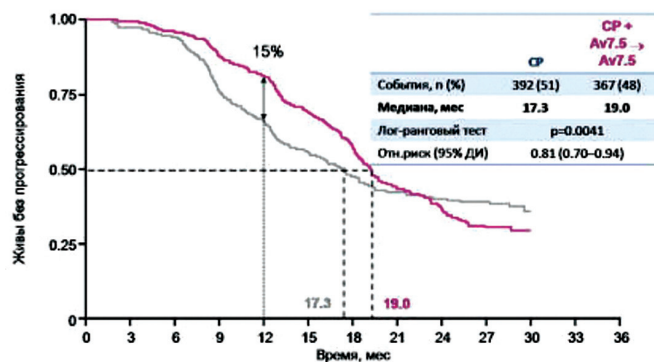


Рис. 2. ICON7: время до прогрессирования

Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и при платиночувствительных рецидивах рака яичников. Это доказано в крупном рандомизированном исследовании OCEANS, где бевацизумаб в дозе 15 мг/кг применялся в сочетании с химиотерапией карбоплатином и гемцитабином [17]. Пр продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования с 8,4 месяцев в группе контроля до 12,4 месяцев (рис. 3) в группе с бевацизумабом ( $p<0,0001$ ). Длительность лечения

бевацизумабом ограничивалась прогрессированием заболевания.

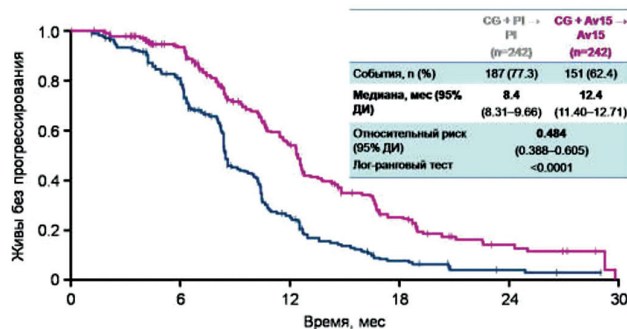


Рис. 3. OCEANS: время до прогрессирования

В 2012 году на конференции ASCO представлены результаты исследования AURELIA, целью которого была оценка эффективности бевацизумаба при платинорезистентном раке яичников [4]. Пациентки с длительностью бесплатинового интервала менее 6 месяцев получали химиотерапию в сочетании с бевацизумабом или только химиотерапию. Химиотерапия включала в себя липосомальный доксорубин, еженедельный паклитаксел или топотекан на выбор. Лечение проводилось до прогрессирования с последующим переходом на монотерапию бевацизумабом для группы пациенток, получавших только химиотерапию. Исследование показало статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования почти в два раза: с 3,4 до 6,7 месяцев (рис. 4). Частота объективных эффектов также имела статистически значимые отличия в пользу авастина.

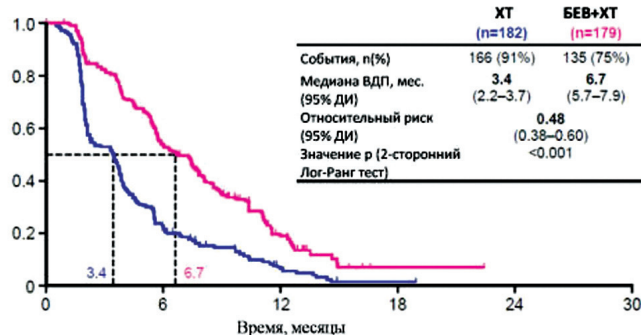


Рис. 4. Исследование AURELIA: время до прогрессирования

Бевацизумаб является наиболее изученным таргетным препаратом при раке яичников, однако далеко не единственным. На этапе клинических исследований находится немало новых препаратов, воздействующих на ангиогенез опухоли, - ингибиторы тирозинкиназных доменов рецепторов к сосудистому эндотелиальному, тромбоцитарному факторам роста, фактору роста фибробластов, а также ингибиторы ангиопоэтина-1,2.

Один из таких препаратов, тирозинкиназный ингибитор цедираниб, блокирует передачу сигнала от всех трех известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора, рецепторов фактора роста тромбоцитов, а также в меньшей степени фибробла-



стов. В монорежиме в исследовании II фазы у пациенток рецидивирующим раком яичников в 30% случаев достигался клинический эффект, выраженный в виде объективного эффекта или стабилизации более 16 недель [5]. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование ICON6 по оценке эффективности цедираниба в сочетании с химиотерапией 2 линии при платиновичувствительном раке яичников.

Препарат AMG386, являющийся ингибитором других проангиогенных факторов, ангиопоэтинов 1 и 2, оценивался в исследовании второй фазы в дозах 10 мг/кг и 3 мг/кг при рецидивирующем раке яичников в сочетании с паклитакселом в еженедельном режиме. Контрольную группу составляли пациентки, получающие паклитаксел в сочетании с плацебо. В исследование включены 161 пациентки [6]. Медианы времени до прогрессирования в группах AMG386 10 мг/кг, AMG386 3 мг/кг и плацебо составили 7,2, 5,7 и 4,6 месяцев ( $p=0,17$ ). Отсутствие статистически значимых различий при сравнении времени до прогрессирования объясняется небольшим числом пациенток в группах. Поэтому в настоящее время проводятся крупные исследования TRINOVA 1 и TRINOVA 3 по оценке эффективности химиотерапии AMG386 как в первой линии, так и при рецидивах.

Ингибиторы фолатных рецепторов альфа

Другим перспективным классом молекул являются антагонисты фолатных рецепторов  $\alpha$ . Было обнаружено, что на мембране клеток рака яичников (за исключением муцинозного) более чем в 70% случаев экспрессирован рецептор фолатов  $\alpha$  ( $\alpha$ -ФР) [7]. Соединяясь с фолатами, рецептор индуцирует эндоцитоз, благодаря чему фолаты попадают в цитоплазму опухолевой клетки и служат источником для синтеза ДНК. Ингибирование этих рецепторов способно, во-первых, блокировать транспорт фолатов в опухолевую клетку и процесс опухолевой пролиферации, во-вторых, вызывать целенаправленный апоптоз опухолевых клеток, если связывающийся с фолатным рецептором препарат обладает цитотоксическим действием.

Синтетическая летальность и PARP-ингибиторы

Давно известно, что 10-15% серозных карцином яичников носит наследственный характер, обусловленный герминальной мутацией генов BRCA 1 или 2. Эти опухоли имеют дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК, в работе которой оба белка в норме принимают участие. В этом случае опухолевые клетки становятся гиперзависимыми от одного из пяти других систем репарации. В случае рака яичников речь идет о гиперзависимости от эксцизионной репарации азотистых оснований (base excision repair). В работе этого пути репарации принимает участие фермент PARP (поли(АДФ-рибоза)поли-

мераза). Его ингибирование при условии дефицита гомологичной рекомбинации ведет клетку к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК. Этот процесс был назван синтетической летальностью. На этом основано действие ингибиторов фермента PARP, когда они используются в монорежиме [11].

В исследовании II фазы проводилась оценка эффективности монотерапии PARP-ингибитором олапарибом. В данное исследование включены 33 пациенток резистентным к химиотерапии раком яичников с герминальной мутацией BRCA 1/2. В результате получено 33% объективных эффектов, что является крайне высоким показателем для этой неблагоприятной когорты пациенток [16]. Опубликованы результаты другого исследования II фазы по сравнению олапариба в двух разных дозах и липосомального доксорубина у пациенток с мутацией BRCA. Медианы времени до прогрессирования составили 6,5, 8,8 и 7,1 месяцев при применении олапариба 200 мг, 400 мг и липосомального доксорубина соответственно [13].

**Ключевые слова:** рака яичников, бевацизумаб, ангиогенез.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cho K. Ovarian Cancer Update: Lessons from Morphology, Molecules, and Mice Arch Pathol Lab Med., 2009, v.133, p. 1775-1781.
2. Perren T., Swart A., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). // Annals of Oncology 21, 2010, (Supplement 8), p. viii2, Abstr LBA4.
3. Burger R. A., Brady M. F., Bookman M. A. et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. // J. Clin. Oncol., 2010, v.28, p. 18.
4. Keith B., Simon M. Tumor angiogenesis. / The Molecular Basis of Cancer [edited by] Mendelsohn J. 3rd ed. Elsevier. 2008. p. 241-251.
5. Matulonis U., Berlin S., Ivy P. et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. // J. Clin. Oncol., 2009, v.27, p.5601-5606.
6. Karlan B., Oza A., Hansen V. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients (pts) with recurrent ovarian carcinoma. // J. Clin. Oncol., 2010, v.28, 15p.
7. Kalli K., Oberg A., Keeney G. et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. // J. Gynecol. Oncol., 2008, v.108, p.619-626.
8. Ebel W., Routhier E., Foley B. et al. Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha. // J. Cancer Immun., 2007, v.7, p.6
9. Spanuth W., Sood A., Coleman R. Farletuzumab in epithelial ovarian carcinoma. // Expert Opin. Biol. Ther., 2010, v.10, p.431-437

10. Naumann R., Coleman R., Burger R. et al. PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer.// *J. Clin. Oncol.*, 2011, v. 29, p.112-115.
11. Weil M., Chen A. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer.// *J. Curr Probl. Cancer*, 2011, v.35, p.7-50.
12. Audeh M., Carmichael J., Penson R. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. // *J.Lancet*, 2010, v.376, p.245-251.
13. Kaye S. et al. Phase II study of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) versus liposomal doxorubicin in ovarian cancer patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations.// *J. Ann. Oncol.*, 2010, v.21, 537p.
14. Gelman K. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple negative breast cancer.// *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28, p.75-79.
15. Bell D., Berchuck A., Birrer M, Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.// *J. Nature*, 2011, v.474, p.609-615
16. Lancaster J., Cochran C., Brownlee H. et al. Detection of BRCA1 Mutations in Women With Early-Onset Ovarian Cancer by Use of the Protein Truncation Test.// *J. of the National Cancer Institute*, 1996, v.88, p.552-554
17. Aghajanian C., Finkler N. , Rutherford T. et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC).// *J. Clin. Oncol.*, 2011, v.29, (suppl; abstr LBA5007).

# ОЦЕНКА РИСКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Т.Кязимов

Национальный центр онкологии, г. Баку

## ASSESSMENT OF PROSTATE CANCER RISK

A.Kazimov

The use of accepted prostate cancer risk stratification groups based on prostate-specific antigen, T stage and Gleason score assists in therapeutic treatment decision-making, clinical trial design and outcome reporting. The utility of integrating novel prognostic factors into an updated risk stratification schema is an area of current debate. The purpose of this work is to critically review the available literature on novel pre-treatment prognostic factors and alternative prostate cancer risk stratification schema to assess the feasibility and need for changes to existing risk stratification systems.

**Key words:** prostate cancer, partin table, radical prostatectomy

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. С возрастом риск развития этого заболевания растет на 3-4% в год, и прекращает расти только тогда, когда у данной популяции начинает увеличиваться уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В конце восьмидесятых годов отмечался выраженный рост заболеваемости раком предстательной железы, который постепенно снизился до обычных показателей. Это объясняется широким внедрением в повседневную практику опухолевого маркера – простат-специфического антигена (ПСА), в результате чего было выявлено большое количество бессимптомных форм рака [3].

Этиология рака предстательной железы до конца не изучена. Простата имеет сложную нейроэндокринную регуляцию и находится под гормональным влиянием яичек, коры надпочечников и аденогипофиза, в свою очередь синтез и секреция гормонов этих органов осуществляется под контролем гипоталамуса, а также аутокринных – паракринных факторов, регулирующих процессы роста, деления и дифференцировки клеток предстательной железы. Секреция ЛГ контролируется гипоталамусом при помощи релизинг гормона ЛГ (ЛГРГ) [5,6]. Продукция ЛГРГ носит пульсирующий характер и зависит от уровня тестостерона в крови (механизм обратной связи). Специфические рецепторы андрогена находятся на поверхности нормальных и раковых клеток простаты, они способствуют внедрению тестостерона в клетку. Далее тестостерон трансформируется в дегидротестостерон (ДЛТ), который уже является активной формой гормона, он проникает в ядро клетки, где индуцирует процессы ее пролиферации [10,7].

Таблицы Партин учитывают некоторые про-

гностические особенности РПЖ-это уровень ПСА в крови, цифры Глисона, а также клиническое стадирование. Таблицы были основаны на опытах урологов сделавших рдикальнуюпростатэктомию [4,8]. Многие годы эту таблицу использовали для выбора тактики лечения больных с РПЖ. После того как был введен скрининг ПСА в некоторых странах количество пациентов со скрыто протекающим заболеванием возросло в несколько раз, это также помогло диагностировать заболевание на ранних стадиях. Данная таблица обновляется с 2006 года [2,9].

Анализы установили что у мужчин с показателями Глисона 3+3 и 3+4 не требуется лимфадиссекция. Результаты полученные у более чем 5000 пациентов была такова:

- среднее значение ПСА составила 4.9 ng/mL, у 63% цифры Глисона составляли 6, у 78% стадия заболевания была T1c

- риск поражения лимфоузлов был выше у пациентов с цифрами Глисона 4+3 и 8 [9,10].

Ученый Энтони Дамико в проведенных исследованиях показал что можно оценить агрессивность течения РПЖ разделив их на различные категории риска, что также отражало рост опухоли и его распространение. После биопсии предстательной железы он делил орган 12 или 24 натомических зон. Число пораженных зон условно называлось „процент положительной биопсии, и показывала какая часть простаты поражена опухолью. Была прямая пропорциональность между пораженными зонами и уровнем риска заболевания, то есть чем больше анатомических зон было поражено тем агрессивнее протекла опухоль. Ниже приведены уровни риска:

Низкий риск-ПСА < 10ng/ml и цифры Глисона <6, пораженные зоны < 50%.

Средний риск- ПСА 10-20 ng/ml, цифры Глисона 7, или низкий риск с пораженными зонами >50%.

Таблица 1. Критерии риска РПЖ используемые в различных институтах

Организация, институт	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Harvard (D'Amico) AUA EAU	T1-T2a, GS ≤6 и PSA ≤10	T2b и/или GS =7 и/или PSA >10–20	≥T2c или PSA >20 или GS 8–10
GUROC NICE	T1-T2a, GS ≤6 и PSA ≤10	T1-T2 и/или Gleason ≤7 и/или PSA ≤20	≥T3a или PSA >20 или GS 8–10
CAPSURE	T1-T2a, GS ≤6 и PSA ≤10	T2b и/или GS =7 и/или PSA >10–20	T3-4 or PSA >20 или GS 8–10

Высокий риск- ПСА-> 20 ng/ml, цифры Глисона > 8, или средний риск с пораженными зонами >50% [3, 5, 6].

Радикальная простатэктомия – онкологически эффективный метод лечения больных РПЖ высокого риска. Так, по данным S.A. Voortjan и соавт. (1513 пациентов высокого риска по D'Amico, опыт клиники Mayo), 10-летняя БРВ, выживаемость без системной прогрессии и РСВ составили 55; 89 и 95 %. Согласно результатам исследования S. Lueb и соавт. (175 пациентов высокого риска по D'Amico, клиника Johns Hopkins University) 10-летняя БРВ, выживаемость без отдаленных метастазов и РСВ равнялись 68, 74 и 92 % соответственно [1].

В то же время пациенты с РПЖ высокого риска представляют собой гетерогенную группу, слабо поддающуюся единому прогнозу. G. Ploussard и соавт. продемонстрировали значительное влияние количества предоперационных факторов высокого риска [2,4].

На развитие рецидива после оперативного лечения: 5-летняя БРВ (безрецидивная выживаемость) составила 76, 66,7 и 48,5 % у пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска соответственно.

В таблице 1 представлены критерии риска РПЖ в различных институтах США и Европы. Эти системы делят пациентов с нематастатическим РПЖ на низкий средний и высокий риск [1,8].

РПЭ в качестве единственного метода лечения демонстрирует хорошие отдаленные онкологические результаты в группе пациентов с РПЖ высокого риска. Наличие локализованной в ГП опухоли (радикальная операция) обеспечивает наиболее высокую БРВ и РСВ после оперативного вмешательства. Существенное влияние на исходы оказывает

количество предоперационных факторов высокого риска. Так наличие более 2 факторов риска значительно ухудшает прогноз после РПЭ [4,6].

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев Е.И, Соколов Е.А., Лоран О.Б, Петров С.Б. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии. // Ж. Онкоурология, Москва, 2014, №1, с.53-57
2. Chun F., Karakiewicz P., Briganti A. et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer.// BJU Int., 2007, v.99, p.794–800.
3. Lukka H., Warde P., Pickles T. et al. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development.// Can. J. Urol., 2001, v.8, p.1314–1322.
4. Sutcliffe P., Hummel S., Simpson E. et al. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review.// J. Health Technol Assess. 2009, v.13, p.1–219.
5. Jewett H. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer.// J.Urol.Clin. North. Am., 1975, v.2, p.105–124.
6. Montie J. Staging of prostate cancer: current TNM classification and future prospects for prognostic factors.// J. Cancer, 1995, v.75, p.1814–1818.
7. Gleason D. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, editor. Urologic Pathology: The Prostate. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1977. p. 171–97.
8. Chan T., Partin A., Walsh P. et al. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy.// J. Urology, 2000, v.56, p.823–827.
9. Nguyen P., Schultz D., Renshaw A. et al. The impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate.// J. Urol. Oncol., 2004, v.22, p.295–299.
10. King C., Long J. Prostate biopsy grading errors: a sampling problem?// Int. J. Cancer, 2000, v.90, p.326–330.

# KƏSKİN LEYKOZLU XƏSTƏLƏRDƏ MÜALİCƏDƏN ƏVVƏL KLİNİK SİMPOTMLAR VƏ HƏYAT KEYFİYYƏTLƏRİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

*M.S.Mahmudov, A.Ə.Kərimov*

*B.Ə.Eyvazov adına E.T.Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.*

## EVALUATION OF CLINIC SYMPTOMS AND LIFE QUALITY ON ACUTE LEUKEMIA PATIENTS BEFORE THE TREATMENT

*M.Mahmudov, A.Kerimov*

In 97 patients with acute leukemia (41 man and 56 woman between the age of 15-68) clinical symptoms and quality of life indices were studied before the chemotherapy regimen. For these purposes we used MDASI and SF-36 questioning leaflets translated into azerbaijani. We revealed that the frequency of clinical symptoms are in direct proportion with progressive clinical course of the disease.

Quality of life indices were lower among the patients with leukemia in comparison with control group regardless of the sex and it was reliably confirmed.

Quality of life indices were most lower among the patients with promyelocytic leukemia.

On the basis of our investigation we can resume that assessment of the quality of life indices in patients with leukemia before the treatment would be prognostic index of the treatment efficacy.

**Key words:** acute leukemia, life indices

Kəskin leykoz (KL) qanın sistem xəstəliklərinin hemoblastozların heterogen qrup onkoloji xəstəliklərinə aid olub sümük iliyinin morfoloji cəhətdən yetişməmiş qanyaranma hüceyrələri ilə blastlarla tutulması ilə xarakterizə olunur [5,8]. Kəskin leykoz insanın bütün bədən xassəli şişlərinin 3%-ni, bütün leykozların 50-60% -ə yaxınını təşkil edir. Kəskin mieloblast leykozlar (KML) kəskin limfoblast leykozlardan (KLL) daha çox rast gəlinir və xəstələnmə halı hər 100 minə ortalama 5 nəfərdir. KLL daha çox uşaq yaşlarda, KML isə əksinə yaşlılarda müşahidə edilir və yaş artdıqca onun tezliyi də artır [6,10].

Xəstəliyin klinik gedişi olduqca müxtəlifdir və qeyri spesifikliyi ilə fərqlənir. Bunun bir səbəbi orqanizmdə şiş hüceyrələrinin artması ilə əlaqədar leykoz intoksikasiyası, digər bir səbəbi immun sistemin zədələnməsi ilə əlaqədar müşahidə edilən müxtəlif infeksion fəsadlar və hemostazın pozulması nəticəsində yaranan hemorragiyalardır [1,5,8]. Bu ağırlaşmalar da özünü müxtəlif simptomlar şəklində ifadə etməklə xəstələrin həyat keyfiyyətinə (HK) təsir göstərir [2,4,6].

Nəzərə alsaq ki, HK öz əhəmiyyəti baxımından şişəleyhi terapiyanın nəticələrinin qiymətləndirilməsində xəstələrin yaşama müddəti göstəricisindən sonra ikinci mühüm göstəricidir [ASCO. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines, 1996], bu baxımdan leykozlu xəstələrdə bunun tədqiq edilməsi çox vacibdir. Ədəbiyyatda bir sıra somatik orqanların xəstəliklərində (məs: şəkərli diabet, revmatik poliartrit, ürək xəstəlikləri və s.) xəstələrin

HK-nin tədqiqinə dair xeyli tədqiqat işləri olsa da [7,9] kəskin leykozlu xəstələrin tədqiqində bu istiqamətli bir neçə elmi tədqiqat işləri vardır ki, bunlar da bu qrup xəstələrdə həyat keyfiyyətinin öyrənilməsinə zəruri edir [4,6].

Tədqiqatın məqsədi kəskin leykoz xəstələrində kimyəvi terapiyaya başlamamışdan əvvəl xəstələrdə simptomların və həyat keyfiyyəti göstəricisinin tədqiqidir.

### Tədqiqatın materialı və metodları:

E.T.Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunda stasionar müalicədə və dispanser qeydiyyatında 15-68 yaş arasında olan 97 nəfər (kişi 41, qadın 56, orta yaş həddi 43 yaş) birincili kəskin leykozlu xəstə müayinə olunmuşdur. Nozoloji formalar üzrə xəstələrin bölgüsü aparılmışdır: KLL-36 nəfər (37.1%), KML-49 nəfər (50,5%), KPL-12 nəfər (12.6%). Xəstələrin ümumi somatik statusu ECOG-WHO şkalasına görə aparılmışdır: 0 bal 4 xəstə, 1 bal 15 xəstə, 2 bal 29 xəstə, 3 bal 41 xəstə, 4 bal 11 xəstə. Həyat keyfiyyəti və simptomların tədqiqi üçün SF-36 (Medical Outcomes Study) [4] və MDASI sorğu vərəqələrindən (C.S. Cleeland и соавторы, Центр изучения рака им. М.Д. Андерсона, Хьюстон, Техас, США) istifadə edilmişdir [11]. SF-36 şkalası üzrə toplanmış balların statistik analizi "STATİSTİKA 6.0 for Windows" standart proqram paketi ilə yerinə yetirilmişdir.

**Nəticələr və onların müzakirəsi.** Kəskin leykozlu xəstələrdə kimyəvi terapiyanın başlanılmasından əvvəl simptomların tədqiqi MDAS sorğu vərəqində qoyul-

muş suallara xəstələrin verdiyi cavablar əsasında aparılmışdır. Sorğunun nəticələrinə görə ən çox rast gəlinən simptomlar zəiflik (96.9%), kədər (70.1%), iştah pozğunluğu (86.5%), ağızda quruluq (74.2%), yuxululuq (73.1%), ağrı (56.7%) olmuşdur. Sorğunun nəticələri 1 sayılı cədvəldə verilmişdir.

Hər 3 nozoloji qrupdakı xəstələrdə həyat keyfiyyəti göstəriciləri kontrol qrupla müqayisədə 2 dəfə aşağı olmuşdur. Belə ki, fiziki vəziyyətlə bağlı gündəlik fəaliyyət (FGF), həyat aktivliyi (HA), emosional vəziyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyət (ESF) göstəriciləri 20 bal-dan aşağı, fiziki fəaliyyət (FF), bədən ağrısı (BA), ümumi

Cədvəl 1. Kəskin leykoz xəstələrində rast gəlinən simptomlar (MDASI sorğu vərəqəsi)

Simptomların adları	Xəstələr (%) miqdarı	Xəstələr (mütləq miqdarı)
Zəiflik	96,9	94
Kədər	70,1	68
Ruh düşkünlüyü	42,2	41
Yuxu pozğunluğu	28,8	28
Yuxululuq	73,1	71
İştah pozğunluğu	86,5	84
Təngənəfəslik	54,6	53
Yaddaş pozğunluğu	18,5	18
Ağızda quruluq	74,2	72
Ağrı	56,7	55
Uyuşma-batma	19,5	19
Urəkbulanma	21,6	21
Qusma	9,2	9

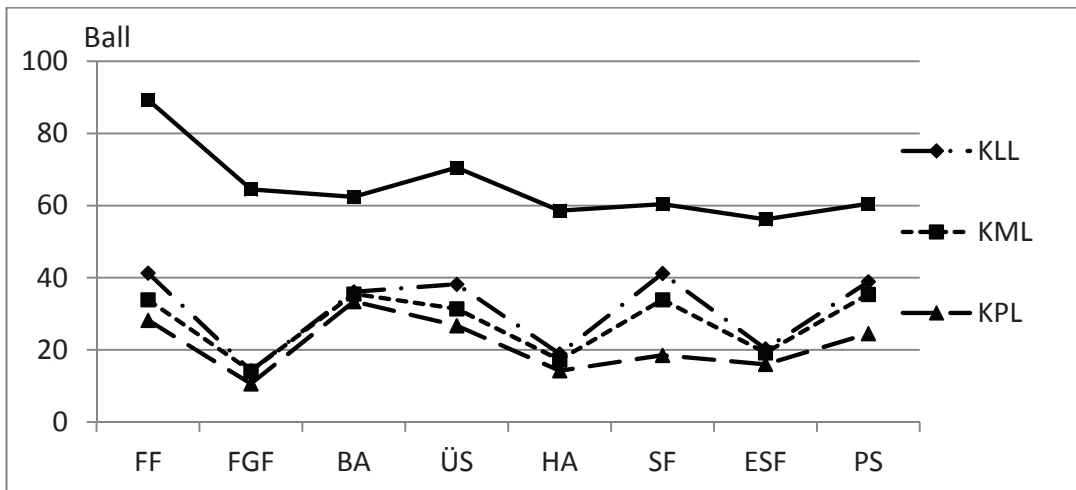
ECOG-WHO şkalasına görə xəstələrin ümumi somatik statusu ilə klinik simptomların analizi göstərdi ki, bu şkala üzrə 1 bal olan xəstələrdə 2-ə qədər klinik simptomlar (6.1% xəstələrdə), 2 balla olanlarda 3-5 klinik simptom (22,8% xəstələrdə), 3 balla olanlarda 5-8 klinik simptom (51.5% xəstələrdə), 4 balla olanlarda isə 8-dən çox klinik simptom (8.2% xəstələrdə) müşahidə edilmişdir. Bu hallar bir daha onu göstərir ki, leykoz xəstələrdə klinik simptomların çoxluğu xəstələrin somatik statusunun ağırlığını ifadə etməklə xəstəliyin progressiv gedişini göstərir. Ona görə də leykozlu xəstələrdə diaqnozun tez qoyulması müalicənin effektivliyinə və xəstəliyin progressiv gedişinin qarşısının alınmasında əhəmiyyətli rol oynaya bilər.

Kəskin leykoz xəstələrdə müalicədən əvvəl həyat keyfiyyətlərinin göstəriciləri nozoloji formalar üzrə aşağıdakı 1 sayılı şəkildə verilmişdir.

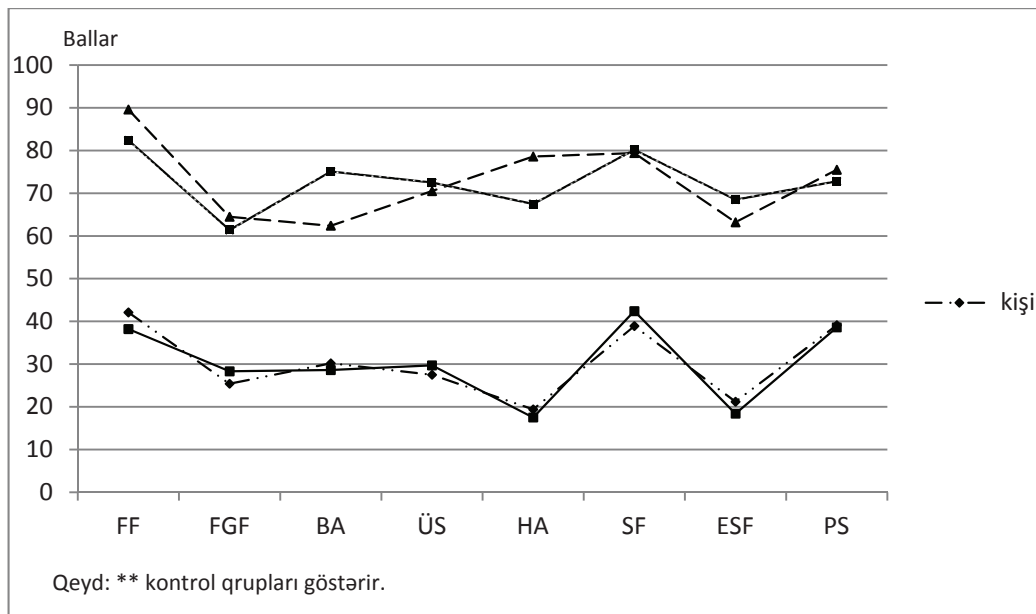
mi sağlamlıq (ÜS) və psixi sağlamlıq göstəriciləri (PS) 20-40 bal arasında qeydə alınmışdır. Bu nozoloji qruplar arasında isə ən aşağı həyat keyfiyyəti göstəricisi kəskin promielositar leykozlu xəstələrdə müəyyən edildi. Bu xəstəliyin başlanğıcında hemorragik sindromun üstünlük təşkil etməsi və klinik əlamətlərin çoxluğu ilə izah edilir.

Kəskin leykozlu xəstələrin həyat keyfiyyəti göstəricilərinin cinsə görə tədqiqinin nəticələri şəkil N2-də verilmişdir.

HK göstəricilərinin müqayisəli analizi zamanı həm qadınlarda, həm də kişilərdə kontrol qrupla müqayisədə bütün müayinə olunan şkalalar üzrə həqiqi olaraq azalması müəyyən edildi. Xüsusi olaraq bu azalma şkalalar üzrə qadınlarda fiziki vəziyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyətdə (FGF-25,5±2,13 bal, kontrol qrupda-61,4±3,13 bal, p<0.0001), ümumi sağlamlıqda (ÜS-



Şəkil 1. KL xəstələrin nozoloji formalara görə həyat keyfiyyəti



Şəkil 2. KL xəstələrin cinsə görə həyat fəaliyyəti

29,7±3,12 bal, kontrol qrupda-72,5±4,15 bal,  $p<0.0001$ ), həyat aktivliyində (HA-17,4±3,78 bal, kontrol qrupda-67,8±3,08 bal,  $p<0.0001$ ), emosional fəaliyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyətdə (ESF-18,4±4,57 bal, kontrol qrupda-72,8±3,37 bal,  $p<0.0001$ ) qeydə alınmışdır. HK göstəriciləri şkalalar üzrə kişilərdə də uyğun göstəricilərlə diqqəti çəkdi: fiziki vəziyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyətdə (FGF-28,3±2,86 bal, kontrol qrupda-64,5±3,17 bal,  $p<0.0001$ ), ümumi sağlamlıqda (ÜS-27,5±2,12 bal, kontrol qrupda-70,5±4,15 bal,  $p<0.0001$ ), həyat aktivliyində (HA-19,4±4,12 bal, kontrol qrupda -78,6±2,08 bal,  $p<0.0001$ ), emosional fəaliyyətlə şərtlənən gündəlik fəaliyyətdə (ESF-21.2±3.76 bal, kontrol qrupda-75.5±3.19 bal,  $p<0.0001$ ).

Dünyanın inkişaf etmiş bir sıra ölkələrində (ABŞ, Rusiya, Belçika) qadın və kişilərin həyat keyfiyyəti göstəricilərinin müqayisəli tədqiqinin nəticələrinə görə kişilərin HK göstəriciləri parametrləri qadınlara nisbətən yüksək olmuşdur(8). Biz apardığımız tədqiqatda isə KL xəstələrdə diaqnozun qoyulması vaxtı HK göstəricilərinin analizi zamanı bu göstəricinin cinsdən asılı olaraq statistik dürüst fərqi müəyyən etməkdir.

Beləliklə apardığımız tədqiqatın nəticələri onu deməyə əsas verir ki, kimyəvi terapiyaya qədər kəskin leykoz xəstələrin həyat keyfiyyəti göstəriciləri insanın bütün həyat fəaliyyəti sferalarına görə: fiziki, psixoloji, sosial və mənəvi azalmışdır. Bu da şiş kütləsi nəticəsində inkişaf edən endogen intoksikasiya, normal qanyaranmanın olmaması, xəstəliyin səbəb olduğu stress və psixi statusda olan dəyişikliklərlə əlaqədardır. Cinsiyyətdən asılı olaraq isə bu dövrdə kəskin leykoz xəstələrin HK göstəricilərində fərq həm statistik, həm də klinik olaraq müəyyən edilmədi.

**Açar sözlər:** kəskin leykoz, həyat keyfiyyəti göstəriciləri

## ƏDƏBİYYAT

1. Kərimov A.Ə., Mahmudov M.S. Kəskin promielositar leykozun klinik xüsusiyyətləri və müalicə sxemlərinin effektivliyi. // Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya Jurnalı, 2007, №2, s.116-119.
2. Kərimov A.Ə., Mahmudov M.S. Ahıl yaşlı kəskin leykozlu xəstələrdə müalicənin effektivliyinin səbəblərinə dair. // Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya Jurnalı, 2005, №1, s.101-104.
3. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии // Гематол. и трансфузиол., 1998, №1, с.11-15.
4. Иванова Т.И. Качество жизни здорового населения Санкт-Петербурга / Т.И.Иванова, А.А.Новик, В.Гандек // Исследование качества жизни в медицине: материалы конференции. СПб., 2000, с.54-57.
5. Под редакцией Волковой. Клиническая онкогематология. Москва: «Медицина», 2001, с.156-157.
6. Новик А.А., Ионова Т.И., Калядина С.А. и др. Оценка симптомов у больных со злокачественными заболеваниями системы крови: расхождения в оценке выраженности симптомов и эффективности их лечения между врачом и пациентом. // Клиническая онкогематология, 2008, №1(3), с.238-245.
7. Шевченко Ю.Ф. Качество жизни в кардиологии. / Ю.А.Шевченко. // Вестник ПБМА, 2000, Т.9.
8. Henderson E. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. / Hematology 4 ed. McGraw Hill Publishing Company, 1991, p.236-251.
9. Haug T., Svebak S., Wilhemsen I. et al. Psychological factor and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls // J.Psychosom. res., 1999, v.38, Suppl.221, p.23-24.
10. Linet M., Cartwright R. The Leukemias. / In: Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd Ed, edited by Schottenfeld D., Fraumeni. J.F. New York: Oxford University Press, 1996.
11. Sullivan K. Longterm follow-up and quality of life after hematopoietic stem cell transplantation // The Journal of Rheumatology, 2004, v.24, Suppl.48, p.46-52.

# О СЕРОПОЗИТИВНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ОТНОШЕНИЕ ВИРУСОВ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ

*М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, Л.П.Халафова,  
Р.К.Таги-заде, А.А.Кадырова*

*Национальный центр онкологии; НИИ гематологии и трансфузиологии  
им.Б.Эйвазова; Национальный НИИ медицинской профилактики  
им.В.Ахундова, г.Баку*

## ABOUT SEROPOSITIVITY TO ENTERAL HEPATITIS VIRUSES DETERMINED AT ONCOLOGICAL PATIENT WITH DIFFERENT AGE

*M.Mamedov, Y.Akhmedov, L.Khalafova, R.Tagi-zadeh, A.Kadiyova*

The authors present results obtained in serological determination of IgG and IgM antibodies to hepatitis A virus (anti-HAV) and to hepatitis E virus (anti-HEV) at blood serums belonged to oncological patient with different age.

According these results anti-HAV has been detected at 97,1% of adult patients and at 76,9% of diseased children. In the same time anti-HEV has been detected at 9,8% of adult patients and at 0,5% of children.

**Key words:** hepatitis A virus, hepatitis E virus, oncological patient.

Хорошо известно, что проблема интеркуррентных вирусных инфекций среди онкологических больных все еще сохраняет важное клиническое значение [1]. При этом, один из наиболее изученных аспектов этой проблемы касается сведений об особенностях распространения среди этих больных парентеральных вирусных гепатитов [2].

В то же время данные о характере распространения среди онкологических больных вирусных гепатитов и, в частности, вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита Е (ВГЕ) остаются ограниченными. Между тем, сравнительно недавно получены данные о том, что эти больные могут быть группой высокого риска инфицирования ВГЕ [3]. Более того, в наших собственных клинико-лабораторных наблюдениях было показано, что у части таких больных выявляются антитела к этому вирусу [4].

Именно отсутствие современных данных о масштабах инфицированности онкологических больных вирусами энтеральных гепатитов побудило нас провести серологическое исследование на наличие антител к ВГА (anti-HAV) и антител к ВГЕ (anti-HEV) имевшихся у нас сывороток крови, полученных у лиц с онкологическими заболеваниями (ОЗ) взрослого и детского возраста, постоянно проживающих в г. Баку и находившихся на обследовании и/или лечении в клинических отделениях Национального центра онкологии (НЦО) и НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова (НИИГиТ) в течении последних лет.

**Материалы и методы.** Были серологически исследованы сыворотки крови 450 взрослых пациентов с ОЗ и, в том числе, 250 больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) и 200 боль-

ных лимфомами (ЛФ), находившихся в отделениях химиотерапии и гематологии НЦО и в клиническом отделении НИИГиТ в течение периода с 2012 г до середины 2015 г, а также сыворотки крови 432 детей в возрасте до 18 лет и, в том числе, 263 детей с СЗО и 169 детей с ЛФ, находившихся на обследовании и лечении в детском отделении НЦО с января 2012 г до середины 2015 г.

Все исследования сывороток крови на наличие в них anti-HAV и на наличие в них anti-HEV были проведены с помощью иммуноферментного метода на основе соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов фирмы “Диагностические системы” (Нижний Новгород, Российская Федерация).

Все серопозитивные сыворотки (т.е. содержащие как anti-HAV, так и anti-HEV) были подвергнуты повторному серологическому исследованию на наличие в них специфических антител, относящихся к иммуноглобулину класса М (IgM-anti-HAV и IgM-anti-HEV, соответственно) и являющихся серологическими маркерами текущих инфекций.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики, используя известные формулы.

**Результаты и обсуждение.** Результаты, полученные в этом исследовании сведены в представленную ниже таблицу.

Судя по полученным результатам, при первом серологическом исследовании сывороток, «суммарные» anti-HAV были выявлены в 97,1±0,8% сывороток взрослых пациентов.

При этом, частота обнаружения anti-HAV в группе взрослых пациентов у лиц с СЗО практически не отличалась от таковой у лиц с ЛФ. Это означа-



Таблица. Частота выявления антител к ВГА и к ВГЕ среди больных онкологическими заболеваниями (ОЗ) взрослого и детского возраста

Возраст больных ОЗ	Тип ОЗ и численность больных	Выявлены anti-HAV		Выявлены anti-HEV	
		всего	IgM	всего	IgM
взрослые	СЗО (250)	98,0%	-	10,4%	1,2%
	ЛФ (200)	96,0%	-	9,0%	1,0%
	всего (450)	97,1%	-	9,8%	1,1%
дети	СЗО (263)	77,9%	8,7%	0,8%	-
	ЛФ (169)	75,1%	11,8%	-	-
	всего (432)	76,9%	10,0%	0,5%	-

Сокращения: СЗО - солидные злокачественные опухоли; ЛФ - лимфомы; IgM - антитела класса М

ло, что частота серопозитивности в отношении ВГА среди взрослых пациентов не зависела от типа ОЗ. С другой стороны, это позволяло полагать, что приведенный выше средний показатель объективно отражал частоту серопозитивности среди больных ОЗ взрослого возраста [5].

К этому надо добавить и то, что определенный нами показатель серопозитивности среди взрослых больных ОЗ практически не отличался от аналогичного показателя, ранее определенного по результатам обследования группы здоровых взрослых жителей г.Баку [6]. Это указывало на то, что величина этого показателя не зависит от наличия или отсутствия ОЗ. Мы полагали, что этот показатель вероятнее всего предопределяется лишь возрастом обследованных лиц.

В сыворотках крови детей anti-HAV были выявлены лишь в 76,9±2,0% сывороток таких пациентов. Этот показатель согласовался со средней частотой серопозитивности, ранее определенной в г.Баку среди детей [7]. Этот показатель оказался заметно ниже аналогичного показателя, определенного у пациентов взрослого возраста, а различие между этими показателями характеризовалось статистической устойчивостью в интервале  $p < 0,05$ . Это косвенно указывало на то, что частота серопозитивности в отношении ВГА у больных детей оказалась заметно ниже таковой у больных взрослого возраста.

Заметим, что как и у взрослых больных ОЗ, в группе больных детей частота выявления anti-HAV у детей с СЗО практически не отличалась от таковой у детей с ЛФ. Очевидно, что статически устойчивое различие между этими показателями в интервале  $p < 0,05$  отсутствовало. Это позволило полагать, что частота серопозитивности в отношении ВГА не зависела от типа ОЗ и среди больных детского возраста. Соответственно, можно было полагать, что указанный выше средний показатель объективно отражал частоту серопозитивности среди больных ОЗ детского возраста.

И, наконец, больные взрослого и детского возраста отличались и тем, что в части сывороток крови больных детей выявились IgM-anti-HAV, в то время как такие антитела не были обнаружены ни в одной из сывороток крови взрослых пациентов с ОЗ. По всей вероятности, этот факт был связан с тем, что репродуктивная ВГА-инфекция выявлялась только у детей.

Судя по полученным результатам, средняя частота выявления anti-HEV у обследованных взрослых

больных ОЗ составила 9,8±1,4%, что оказалась примерно на порядок ниже частоты выявления у них anti-HEV. При этом, как и в случае с ВГА, наличие и тип ОЗ не оказывали какого либо влияния на показатели серопозитивности в отношении ВГЕ [8].

Частота выявления anti-HEV у детей также оказалась более, чем на порядок ниже частоты выявления у них anti-HAV. Более того, в отличие от ситуации с IgM-anti-HAV, антитела класса М к ВГЕ у обследованных детей не выявились.

Таким образом, судя по полученным нами результатам, эпидемические процессы, обусловленные ВГА и ВГЕ среди больных ОЗ практически ничем не отличался от такового у среди здоровых жителей г. Баку. При этом, наличие и тип ОЗ не оказывал какого-либо влияния на показатели серопозитивности в отношении обоих вирусов, тогда как эти показатели, прямо зависели от возраста обследованных лиц.

**Ключевые слова:** вирус гепатита А, вирус гепатита Е, онкологические больные

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.1, с.110-119;
2. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания. М.: Кристалл, 2008, 277 с.;
3. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю. К тридцатилетию идентификации вируса гепатита Е. // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2012, N.5, с.119-121;
4. Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И., Юсифов А.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу гепатита Е у онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2011, N.2, с.112-114;
5. Таги-заде Р.К., Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П. Антитела к вирусу гепатита А среди детей и взрослых больных солидными опухолями и лимфомами, находившихся в профильном стационаре. / Общественное здоровье и здравоохранение (сборник трудов Азерб. мед. университета). Баку, 2016, с.275-280;
6. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Дадашева А.Э. и др. Возрастная структура популяционного иммунитета к вирусу гепатита А среди взрослых жителей г.Баку. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.5, с.42-45;
7. Гулиев Н.Д., Векилова Ф.М., Кулиева С.М. и др. Иммуносерологическая структура в отношении вирусных гепатитов среди детского населения г.Баку. // Азерб. Ж. онкологии., 1997, N.1, р.67-68.
8. Таги-заде Р.К. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Мамедов М.К., Кадырова А.А. Антитела к вирусу гепатита Е среди детей и взрослых, больных солидными опухолями и лимфомами, находившихся в профильных стационарах. / Мат-лы, посвященные годовщине дня рождения Г.А.Алиева. Баку, 2016, с.71-72;

# SÜMÜK ŞİŞİ OLAN XƏSTƏLƏRİN QAN SERUMUNDA FABP VƏ ENDOTELİN

V.Z.Xəlilova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## FABP AND ENDOTHELININ SERUM OF PATIENTS WITH BONE TUMORS

V.Khalilova

This study materials includes 80 patients with a diagnosis of "bone tumor" and 20 patients with a diagnosis of "juvenile arthritis". The control group was made up, and 25 healthy subjects. In addition to clinical studies have been applied immunoassay FABP and endothelin serum. It has been determined that malignant tumors of bone FABP concentration below 3 and 2 times compared to control group and arthritis respectively. In metastatic bone tumors endothelin concentrations compared with the control group, arthritis and benign bones more than 9.74, respectively; 4.9 and 3.54 times. Hence, the definition of these parameters can be used in the early diagnosis and differential diagnosis of bone tumors.

**Key words:** bone tumors, juvenile arthritis, endogenous antimicrobial peptides, FABP, endothelin

Sümük sarkomaları bədxassəli şişlərin müxtəlif histogenetik qruplarına malik olmaqla sürətli hematogen metastazvermə və əksər halda letal nəticə ilə xarakterizə olunur. Epidemioloji tədqiqatlar göstərir ki, hər il 100000 nəfər əhali arasında 0.9 halda bu xəstəliyə tutulur. Azərbaycanda sümük sarkomaları sərbəst nozoloji vahid hesab edilmir. Bunlar bəzi hallarda yumşaq toxuma sarkomaları ilə ümumi qrupa daxil edilir, yaxud "digər" onkoloji xəstəliklər qrupuna aid edilir. Buna baxmayaraq, onkoloji xəstəliklərin ümumi strukturunda geniş yer tutmamasına baxmayaraq, bu məsələnin aktuallığı xəstəliyə adətən əhalinin sosial olaraq ən vacib hissəsini təşkil edən uşaq və gənclərdə aşkar edilməsi ilə əlaqədardır [1]. Belə ki, sümük sarkoması aşkar edilən xəstələrin yaşı bimodal tipli ayrılıqla xarakterizə edilir: ayrının ən yüksək qalxması 10-20 yaş arası olur, ikinci isə 50-60 yaşlarında müşahidə olunur [3].

Bədxassəli şişlərlə xəstələnmə hallarının getdikcə çoxalması ilə əlaqədar olaraq son vaxtlar xəstəliyin erkən aşkar edilməsi, xərçəngin potensial aktiv formalarının seçilməsi və effektiv neo- və adyuvant müalicə metodlarının yaradılması istiqamətində araşdırmaların miqdarı çoxalmışdır. Bu baxımdan şişin bioloji xüsusiyyətlərini özündə əks etdirən markerlərin tədqiqi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir [2]. Öz növbəsində prognostik markerlərin identifikasiyası xəstəliyin inisiasiyası və progressivləşməsinin əsasını təşkil edən struktur-funksional xüsusiyyətlərin və molekulyar mexanizmlərin aydınlaşdırılmasına xidmət edir. Hal-hazırda tədqiqatçılar bədxassəli sümük şişlərinin patogenezi, endogen və ekzogen risk amillərini, həmçinin onların inkişafında genetik defektləri dəqiq öyrənə bilməyiblər. Bədxassəli sümük şişlərində sümük destruksiyanın mexanizmi barəsində müxtəlif fikirlər mövcuddur. Əvvəllər sümük toxumasında yüksək aktivlikli proteolitik fermentlərin,

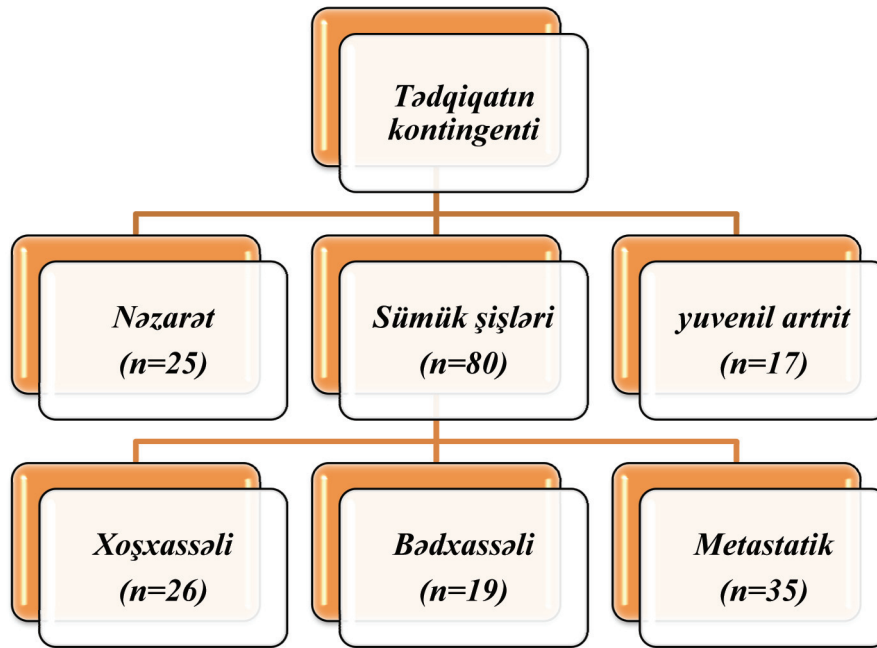
xüsusilə kollagenazanın sekresiyası nəticəsində sümüyün destruksiya olduğu güman olunurdu. Lakin şiş hüceyrələrinin yerli destruktiv təsiri şişin erkən inkişaf mərhələsində qeydə alınmır, çünki onun sümük toxumasına daxil olması çoxmərhələli, uzun və mürəkkəb prosesdir. Son onillikdə sümüyün normada və bədxassəli proseslər zamanı remodelləşmə proseslərinin mexanizmləri barəsində müasir təsəvvürlər formalaşmışdır [7]. Hal-hazırda sümüyün metastatik destruksiya prosesinin əsas səbəblərindən biri bədxassəli şiş hüceyrələri tərəfindən sintez edilən parakrin faktorların (TGF-β, P1GF, İGF-I, İGF-II, FGF, VEGF) təsiri nəticəsində osteoklastların aktivasiyası hesab olunur. Müxtəlif alimlərin tədqiqatları nəticəsində isbat edilib ki, osteoklastogenezin stimulyasiyası şiş hüceyrələri tərəfindən həyata keçirilir və şişin növdən asılıdır [4]. Belə ki, çoxsaylı melanoma zamanı osteoklastların toplanması yalnız şiş toxuması olan sahələrdə baş verir və nəzərəçarpan litik proseslərlə müşayiət edilir. Hesab edirik ki, bu baxımdan şişin inkişafı və böyüməsi ilə əlaqədar olan antimikrob peptidlərin-FABP (Fatty Acid Binding Protein) və endotelinin öyrənilməsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Belə ki, qanda bu aminlin öyrənilməsi nəinki elmi araşdırmalar baxımından, həmçinin sümüyün şişönü xəstəliklərinin diaqnostikasında, həmçinin konkret xəstələrdə adekvat müalicənin seçilməsində və müalicənin effektivliyinin maksimal effektinin qiymətləndirilməsində vacib rol oynayır [5,6].

**Material və metodlar.** Tədqiqata ATU-nun Onkoloji və Tədris Terapevtik Klinikalarında 2012-2016-cı illərdə müayinə və müalicə olunmuş 97 xəstə və kontrol qrupa daxil edilmiş 25 praktik sağlam şəxs daxil edilmişdir (şəkil 1). Xoş və bədxassəli sümük şişləri ilkin olaraq bizim klinikada müəyyən edilmiş, klinik, instrumental, morfoloji və laborator biokimyəvi müayinələr aparılma-

mış spesifik müalicə qəbul etməmişdir. Bütün xəstələrə klinik instrumental müayinələr: rentgenoqrafiya, qarın boşluğunun, qadınlarda kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi, təyinat üzrə kompyuter və maqnit-rezonans tomoqrafiyası aparılmışdır. Bütün xəstələrdə tənəffüs və ürək-damar sisteminin funksional vəziyyəti, həmçinin qaraciyər və böyrəklərin funksiyası araşdırılmışdır. Xəstələrə qan və sidiyin ümumi klinik və biokimyəvi müayinələr olunmuşdur. Xoş və bədxassəli sümük şişlərində klinik-rentgenoloji diaqnoz cərrahi əməliyyatdan sonra şişin morfoloji müayinəsi yaxud aparılmış müalicədən öncə biopsiya materialının morfoloji tədqiqatı nəticəsində təsdiq edilmişdir.

(53.8%), 2-də osteogen osteoma (7.7%), 1-də sümüyün xondromatoz şişi (3.8%) aşkar edilmişdir. Xəstələrin yaş həddi 8-60 yaşlar arasında dəyişilmişdir.

Metastatik sümük şişi olan xəstələrin yaşı 19 ilə 65 yaş arasında dəyişilmişdir. Xəstələrdən 4 nəfərində (11.4%) yumşaq toxuma şişinin, 2 nəfərində (5.7%) prostat vəzi xərçənginin, 1 nəfərində sidik kisəsi xərçənginin (2.9%), 1 nəfərində Hockin limfomasının (2.9%), 22 nəfərində (62.9%) süd vəzi xərçənginin, 1 nəfərində (2.9%) ağciyər xərçənginin sümüyə metastazı aşkar edilmişdir. Bundan başqa 4 xəstədə (11.4%) ilkin mənbəyi məlum olmayan şişin sümüklərə metastazı müəyyən edilmişdir. Xəstələrin yaşı 19-65 yaş arasında



Şəkil 1. Tədqiqatın kontingenti

Bədxassəli sümük şişi olan 19 xəstədən 8 nəfərdə osteogen sarkoma (42.1%), 4 nəfərdə xondrosarkoma (21.1%), 2 xəstədə yuinq sarkoması (10.5%), 2 xəstədə retikulosarkoma (10.5%), 2 xəstədə fibroz histiositoma (10.5%), 1 xəstədə bədxassəli nəhəng hüceyrəli şiş (5.3%) histoloji cəhətdən təsdiq edilmişdir. Xəstələrin yaş həddi 7-56 yaş arasında olmuşdur.

Xoşxassəli sümük şişi olan 26 xəstədən 9-da nəhəng hüceyrəli şiş (34.6%), 14-də osteoxondroma

dəyişilmişdir.

Tədqiqatda ABŞ-ın "Cloud-Clone Corp." firmasının reaktiv dəstindən istifadə olunub. Alınmış nəticələr Uilkokson üsulu ilə statistik işlənmişdir.

**Nəticələr.** Tədqiqat nəticəsində əldə etdiyimiz göstəricilər cədvəl 1-də göstərilmişdir.

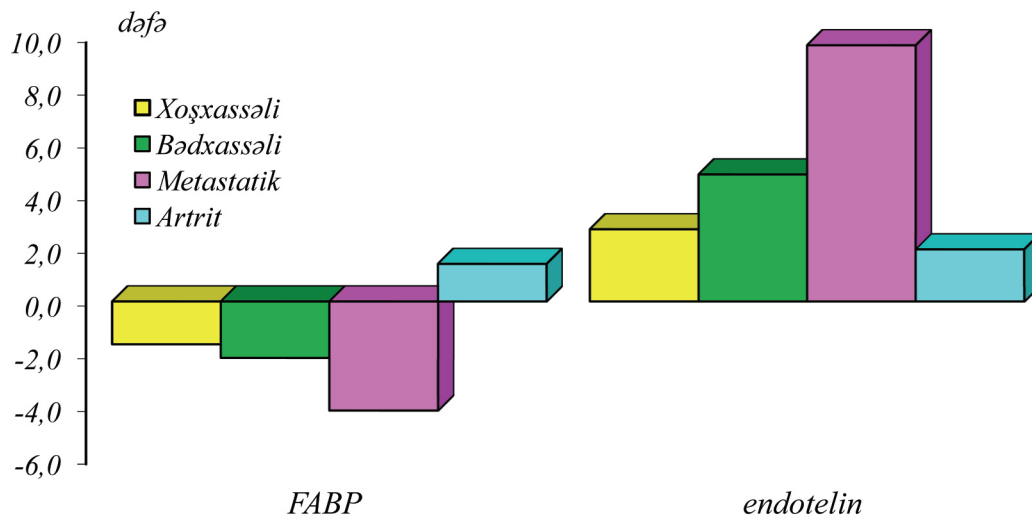
Kontrol qrupa daxil olan praktik sağlam şəxslərdə FABP-ın miqdarı  $13.6 \pm 0.6$  nq/ml olmuşdur. Artritli xəstələrdə bu göstərici kontrol qrupa nisbətən statis-

Cədvəl 1. Kontrol qrupun və xəstələrin qan serumunda antimikrob peptidlərin göstəriciləri

Qruplar	FABP		Endotelin	
	M±m	Interval	M±m	Interval
Kontrol	13.6±0.6	10.6-15.6	13.0±2.1	1.9-20.4
Yüvenil artrit	19.4±1.8**	13.6-35	25.8 ± 2.9**	14.2-45.6
Xoşxassəli sümük şişləri	8.4± 0.8*	2.4-14.5	35.7± 3.6*	9.2-69.2
Bədxassəli sümük şişləri	6.4±1.2*	1.29-15.9	62.8-6.5*	29.7-124.5
Metastatik sümük şişləri	3.3± 0.6*	0.212-10.2	126.7±17.9*	39-324.9

\*p<0.001 \*\*p<0.01

p-kontrol qrupun göstəriciləri ilə fərqi statistik etibarlılığı



Şəkil 2. Kontrol qrupun və xəstələrin qan serumunda antimikrob peptidlərin (FABP və endotelin) göstəriciləri

tik etibarlı (\*\* $p < 0.01$ ) yüksək olmuş və  $19.4 \pm 1.8$  nq/ml təşkil etmişdir. Lakin sümük şişi olan xəstələrdə FABP-in konsentrasiyası kontrol qrupa nisbətən statistik etibarlı (\* $p < 0.001$ ) azalır. Belə ki, ən aşağı göstərici metastatik sümük şişlərində olmuşdur. Bədxassəli sümük şişlərində FABP-in konsentrasiyası kontrol qrupdan 2 dəfə, artırlı xəstələrə nisbətən 3 dəfə az olmuşdur. Alınmış rəqəmlərdən belə nəticəyə gəlmək olur ki, FABP-in qan serumunda konsentrasiyası sümüyün iltihabi xəstəliklərində çoxalır, sümük şişlərində isə sağlam şəxslərə nisbətən aşağı olur. Hesab edirik ki, qan serumunda bu göstəricinin səviyyəsinin təyin edilməsi sümük patologiyalarının differensial diaqnostikasında əhəmiyyətli rol oynaya bilər. Məlumdur ki, sümük şişlərinin və artritlərin klinik əlamətləri oxşardır. Bu halda ilkin mürciət zamanı qan serumunda FABP-in səviyyəsinin təyini xəstənin vaxtında onkoloji müəssisəyə göndərilməsinə təkan verə bilər.

Aparduğumuz tədqiqatın nəticəsində endotelinin səviyyəsində statistik etibarlı dəyişikliklər əldə edilmişdir. FABP-dən fərqli olaraq endotelinin səviyyəsi sümük şişlərində yüksəlmişdir. Bu artım metastatik sümük şişlərində daha yüksək rəqəmlərlə xarakterizə olunur. Belə ki metastatik sümük şişlərində endotelinin səviyyəsi kontrol qrupa nisbətən 9.74 dəfə ( $p < 0,001$ ), xoşxassəli sümük şişləri ilə müqayisədə 3.54 dəfə ( $p < 0,001$ ), bədxassəli sümük şişlərinə nisbətən 2 dəfə ( $p < 0,05$ ) dəfə yüksək olur (şəkil 2).

Bəzən klinik praktikada başqa lokalizasiyalı bədxassəli şişlərlə müalicə edilmiş xəstələrin sümüklərində ağrı olan zaman həmin xəstələr terapevtlərə mürciət edir və xəstəlikəri barəsində məluma vermir, yaxud həkimlər sümük ağrılarının metastatik ola biləcəyini güman etmirlər. Belə halda sümüyə metastazların diaqnostikası gecikir və prosesin daha da yayılmasına şərait yaradır. Bu baxımdan qan serumunda endotelinin səviyyəsinin təyini və göstəricinin yüksək səviyyəsinin müəyyən edilməsi sümük ağrıların me-

tastatik mənşəli olmasından xəbər verə bilər.

Beləliklə tədqiqatımızın nəticəsində alınmış nəticələrdən belə məlum olur ki, antimikrob peptidlər qrupuna daxil olan FABP və endotelinin qan serumunda yoxlanılması artrit yaxud sümük şişləri olan xəstələrin differensial diaqnostikasında əhəmiyyətli rol oynaya bilər. Nəticədə bədxassəli yaxud metastatik sümük şişləri olan xəstələrin diaqnoz vaxtında qoyulmaqla adekvat müalicəsinə başlamaq mümkündür.

**Açar sözlər:** sümük şişləri, yuvenil artrit, endogen antimikrob peptidlər, FABP, endotelin

## ƏDƏBİYYAT

1. Əmiraslanov A.Ə. Yüksək bədxassəlilik dərəcəsi olan sümük sarkomalarının müasir müalicə üsulları // Sağlamlıq, 2004, № 3, s.6-9
2. Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С., Герштейн Е.С., Соловьев Ю.Н. Клинически перспективные исследования компонентов системы RANK / RANKL / OPG при первичных и метастатических опухолях костей. // Вопросы онкологии 2014; т. 60, с. 413–421.
3. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. Санкт-Петербург: Фолиант. 2007, с. 51-89.
4. Ahmadova G.A., Narimanova G.V. Level of Vascular Endothelial Growth Factor, Calcium and Phosphorus in Blood Serum in Different Types of Bone Tumors // Curierul Medical (Moldova) 2011, v. 320, p 6-11
5. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. // J. of Leukocyte Biology, 2004, v.76, p.909-926.
6. Sakamoto N., Mukae H., Fujii T., et al. Differential effects of alfa- and beta defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells. // J Physiol Lung Cell MolPhysiol, 2005, v. 288, p.508-513.
7. Jung K., Lein M. Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis. // Biochim Biophys Acta 2014, v.1846, p.425–438.

## AKADEMİK CƏMİL ƏZİZ OĞLU ƏLİYEVİN 70 YAŞI TAMAM OLDU

1' 2016

AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI



**M**artın 30-da görkəmli alim, Əməkdar elm xadimi, “Şöhrət”, “Şərəf” ordenli Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin baş direktoru, akademik Cəmil Əliyevin 70 yaşı tamam oldu.

Əliyev Cəmil Əziz oğlu 1946-cı il martın 30-da Bakı şəhərində görkəmli ictimai xadim, məşhur alim Əziz Əliyevin ailəsində anadan olmuşdur. 1968-ci ildə N.Nərimanov adına Azərbaycan Tibb İnstitutunu (hazırkı Azərbaycan Tibb Universiteti) bitirmişdir. 1973-ci ildə Bakı şəhərində “onkologiya” ixtisası üzrə “Alt dodağın dərisinin və ağız boşluğunun selikli qişasının xərçənginin diaqnostikası və müalicəsi” mövzusunda namizədlik dissertasiyası müdafiə etmişdir. 1978-ci ildə Rusiya Tibb Elmləri Akademiyasının Ümumittifaq Onkoloji Mərkəzində “onkologiya” ixtisası üzrə “Dəri xərçəngi və melanoma zamanı plastik cərrahiyyə əməliyyatı” mövzusunda doktorluq dissertasiyası müdafiə etmişdir. 1987-ci ildə SSRİ AAK tərəfindən elmi kadrların yetişdirilməsi sahəsində xidmətlərinə görə “onkologiya” ixtisası üzrə professor elmi adı verilmişdir.

C.Ə.Əliyev 1994-cü ildən Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun onkologiya kafedrasının rəhbəridir. Akademik C.Ə.Əliyev süd vəzilərinin, baş və boynun, yumşaq toxumalarının şişlərinin müayinəsi və müalicəsi sahəsində aparıcı mütəxəssislərindən biridir. O, Azərbaycanda süd vəzlərinin diaqnostikası və müalicəsi üzrə elmi məktəbini və müasir kliniki onkologiyanın banilərindən biridir. C.Ə.Əliyev Azərbaycanda onkologiya elmi məktəbinin yaradıcısı və rəhbəridir.

Akademik C.Ə.Əliyev Bakı və Moskva şəhərlərində dərc olunmuş 17 monoqrafiyanın (bunlardan biri ingilis dilindədir), tələbələr üçün vəsaitin, 8 ixtiranın, 450-ə yaxın dərc olunmuş elmi məqalələrin müəllifidir. C.Ə.Əliyev öz tədqiqatlarının nəticələri haqqında müxtəlif beynəlxalq konfranslarda Özbəkistanda, Rusiyada, İngiltərədə, Almaniyada, Fransada, Avstriyada, İtaliyada, Türkiyədə, Yaponiyada, ABŞ-da məruzələrlə çıxış etmişdir. Onun rəhbərliyi ilə 8 elmlər doktorluğu və 40 dan çox tibb elmləri üzrə fəlsəfə doktorluğu dissertasiyası müdafiə olunmuşdur.

Akademik C.Əliyev respublikada və o cümlədən ABŞ, Almaniya, Fransa, İtaliya, Türkiyə, Yaponiya və s. ölkələrdə tibb elminə dair keçirilən çoxsaylı konqres, simpozium və konfranslarda onkologiya-nın əsas problemlərinə dair məruzələrlə çıxış etmiş, onların rəhbər orqan-larına sədr və üzv seçilmişdir. O, MDB ölkələrinin Onkoloqlar Assosiasiyası-nın üzvü, Avropa Onkoloqları Assosiasiyasının üzvü, Xam-

mel Smit Hospitalının (London Universitetinin) fəxri professoru, Azərbaycan Onkoloqlar və Radioloqlar Cəmiyyətinin sədri, AR AAK-nın Tibb üzrə Ekspert Şurasının sədri olmuşdur. 1995-ci ildə isə Nyu-York Elmlər Akademiyasının üzvü seçilmişdir.

Akademik C.Əliyev 2006-cı ildə “Şöhrət”, 2016 cı ildə “Şərəf” ordenləri ilə təltif olunmuşdur. O, AMEA-nın “Akademik Y.Məmmədəliyev”, Səhiyyə Nazirliyinin “Akademik M.Topçubaşov”, AMEA-nın “Akademik M.Mirqasımov” adına mükafatlar laureatıdır. Alim, həmçinin çoxsaylı dövlət və ictimai təşkilatların Fəxri Fərman və nişanları ilə mükafatlandırılmışdır.

C.Əliyev “Azərbaycan Tibb jurnalının”, “Sağlamlıq” jurnalının və “Биомедицина” jurnalının redaksiya heyətlərinin üzvüdür.

O, 2000-ci ildə Əməkdar elm xadimi adına layiq görülmüş, 2001-ci ildə Rusiya Tibb Elmləri Akademiyası və Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının, 2010-cu ildə Gürcüstan Elmlər Akademiyasının, 2012-ci ildə Rusiya Təbiət Elmləri Akademiyasının, 2015-ci ildə isə Türk Dünyası Araşdırmaları Beynəlxalq Elmlər Akademiyasının həqiqi üzvü seçilmişdir.

Milli Onkologiya Mərkəzinin kollektivi Azərbaycanda onkologiyanın inkişafı sahəsində əvəzsiz xidmətləri olan görkəmli alimi 70 illik yubileyi münasibətilə səmim qəlbdən təbrik edir, ona möhkəm can sağlığı, uzun ömür və Azərbaycan tibb elminin tərəqqisi yolunda yeni-yeni yaradıcılıq uğurları arzu edir!

Ümid edirik ki, onun şəfali əlləri hələ uzun illər xalqımıza xidmət edəcək və bu mərazlə daim mübarizə aparacaq.

### Redaksiya həyyəti

\*\*\*

11 may 2016-cı ildə Dağıstan Respublikasının başçısı Ramazan Abdulatipovun fərmanı ilə Azərbaycanın və Dağıstanın əməkdar elm xadimi, Azərbaycan Respublikası Milli Onkologiya Mərkəzinin baş direktoru akademik Cəmil Əziz oğlu Əliyev “Doğma torpağa məhəbbət” fəxri nişanı ilə təltif olunmuşdur.

\*\*\*

28 mart 2016-cı il tarixində Azərbaycan prezidenti İlham Əliyev Cəmil Əliyevin “Şərəf” ordeni ilə təltif edilməsi haqqında sərəncam imzalayıb. Sənəddə deyilir: “Azərbaycan Respublikası Konstitusiyasının 109-cu maddəsinin 23-cü bəndini rəhbər tutaraq qərara alıram: Azərbaycan Respublikasında səhiyyə sisteminin təkmilləşdirilməsi və tibb elminin inkişafındakı xidmətlərinə görə Cəmil Əziz oğlu Əliyev “Şərəf” ordeni ilə təltif edilsin”.

## ПАМЯТИ Адил Юнус оглы Алиева

18 мая 2016 г в возрасте 59 лет скоропостижно скончался сотрудник Национального центра онкологии Адил Юнус оглы Алиев.

Он родился 14 мая 1957 г. в г.Баку. В 1959 г закончил лечебный факультет Азербайджанского медицинского института им. Нариманова. В 1982 г. был зачислен на должность врача онколога в Сумгаитский межрайонный онкологический диспансер (СОД). В 1990 г. занял должность заведующего отделения I онко-отделения СОД. В 1987 г. в г.Москве защитил кандидатскую диссертацию. В 1995 г. стал ассистентом кафедры онкологии Азербайджанского института усовершенствования врачей им. А.Алиева (АзГИУВ). С 1996 г. по 2016 г. на протяжении 20 лет работал врачом онкологом в отделении гематологии Национального центра онкологии.

Светлая память о добром, всегда отзывчивом и внимательном Адил Юнус оглы Алиеве навсегда сохранится не только в наших сердцах, но и в сердцах всех тех, кто знал и помнит его.

Редакционная коллегия

### “AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR

“Azərbaycan onkologiya jurnalı”nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyanın və tibbi radiologiyanın aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya məsələlərinə aid elmi icmalar (redaksiya heyətinin sifarişi ilə) dərc olunur.

Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 1 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır:

1) İnterval -1,0; vərəqin sol tərəfində -3,2 sm, vərəqin sağ tərəfində -1,8 sm, vərəqin aşağı tərəfində -2,8 sm, vərəqin yuxarı tərəfində -2,3 sm boş sahə saxlanılır.

2) Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün - 3 səh. artıq olmamalıdır.

3) Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

4) İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətnə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mötərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

5) İşlənən rəqəm materialını kiçik cədvəl şəklində vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

6) Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr mətnə qeyd olunan ardıcılığa əsasən müəllifin soy adını tam göstərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir ( müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar “və b.” ya “et al.” işarələrilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, toplu və s.), onların buraxılış məlumatları, birici və sonuncu səhifələri göstərilir.

7) Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter diski (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə- rus, ingilis və azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün-11, ədəbiyyat üçün- 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayırı vərəqdə Azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün ingilis dilində qısa xülasə (10 sətir qədər) göstərilir. Redaksiya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır. Ayırı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərilməlidir. Redaksiya heyətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər.

Jurnal müəlliflər tərəfindən elektron variantda təqdim olunan versiyalar əsasında hazırlanır. Redaksiya heyəti müəlliflər tərəfindən yol verən orfoqrafik səhvlərə və texniki hazırlanmasına məsuliyyət daşımır.

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zardabi küçəsi, 79B, Milli Onkologiya Mərkəzinə göndərilməlidir.

# ONKOLOGİYADA VENADAXİLİ DƏMİR: MÜALİCƏNİN EVOLYUSİYASI

Anemiya, onkoloji xəstəliklərin ən çox yayılmış ağırlaşmalarından biri olub, xəstələrin həyat keyfiyyətini və sağalma ehtimallarını azaldır. Onkoloji xəstələrdə anemiyanın (hemoqlobinin 12 q/l-dən aşağı enməsi) səbəbləri müxtəlifdir. Belə xəstələrdə anemiya müstəqil olaraq – onkoloji prosesin nəticəsində, ya da şüa və kimya terapiyası nəticəsində yarana bilər. ECAS (European Cancer Anemia Survey) tədqiqatının nəticələrinə görə H.Ludwig və dig. verdiyi məlumatlara əsasən limfoma və leykemiya xəstələrin 53 %-də, digər növ xərçəngli xəstələrin 25 %-də anemiya müşahidə olunur. Dəmir defisitli anemiya sitostatik müalicə almayan onkoloji xəstələrin 40 %-də rast gəlinirsə, kimya terapiyası alanlarda bu faiz 75%-dək artır.

Prof. Matti S. Aapro (Jenolye Onkologiya İnstitutunun Klinikası, İsveçrə) hesabatında göstərmişdir ki, sitostatik terapiya alan xəstələrdə eritropoez pozulur. Sürətlə artan anemiya xəstələrin həyat keyfiyyətini azaltmaqla yanaşı, immun sistem zəifləyir, xəstələrdə ikincil infeksiyon proseslər yaranır, eyni zamanda onkoterapiyanın effekti də azalır.

J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

Anemiyanın patogenetik korreksiyası eritropoetinlə aparılır. Lakin eritropoetinlə birgə dəmir preparatlarının istifadəsi müalicənin effektivliyini 25-33 %-dən 68-87%-dək artırır. Əvvəllər istifadə olunan hemotransfuziyalar DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) tədqiqatının hesabatından sonra protokollardan çıxarıldı. Çünki həm Hb-nin səviyyəsini stabil artırmadığı, həm də xəstələrin sağalma ehtimalını azaltdığı sübut olundu.

Avropa Tibbi Onkologiya Cəmiyyətinin (European Society for Medical Oncology, ESMO 2012) son tövsiyələrində hemotransfuziyalara məhdudiyyət qoyulmuş və anemiyanın müalicəsində venadaxili dəmir preparatlarından monoterapiyada və ya eritropoetinlə kombinasiyada istifadə etmək məsləhət görülmüşdür.

**Hb < 120 q/l (qadınlar) və ya Hb < 130 q/l (kişilər)**

**Transferrinin dəmiri birləşdirmə xüsusiyyəti < 20%**

**Ferritin < 30 mq/l + MSN < 27 pq**

**Dəmir defisitli anemiya**

**Venadaxili dəmir terapiyası (Ferosoft-S)**

**Ferritin 30-100 mq/l**

**Dəmir defisitli anemiya + iltihab**

**Venadaxili dəmir terapiyası (Ferosoft-S) + eritropoetin\***

**Ferritin > 100 mq/l**

**Xroniki xəstəliklər zamanı anemiya**

**Eritropoetin\* (dəmir preparatsız) - ferritin > 1000 mq/l**

1. Anemiyalarda diaqnostika-müalicə algoritmi

\* Rekombinant insan eritropoetini yalnız kimya terapiyası alan xəstələrdə icazə verilir

Venadaxili DP-rı dekstran, karboksimaltoz və saxaroz komplekslər şəklində istifadə olunur.

FDA-nın 5-illik hesabatına görə bu preparatlar arasında ən az yan təsirləri olan və ən təhlükəsiz kompleks – dəmir-saxaroz kompleksidir.

Uzun illərdir həkimlərin tanıdığı və effektivdən razı qaldıqları **FEROSOFT-S** dəmir defisitini və DDA-nı qısa müddətdə aradan qaldıraraq, xəstələrin həyat keyfiyyətini və müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırır. **FEROSOFT-S** vena daxilinə 2 üsulla yeridilə bilər. Şırıncıq üsulu - 1 ampul 5 dəqiqədən tez olmayaraq inyeksiya şəklində venaya yeridilir. Damcı üsulu - 1-2 ampul 1:20 nisbətində NaCl və ya 5%-li qlükoza məhlulu ilə qatılaraq 30 dəqiqədən tez olmayaraq infuziya şəklində venaya köçürülür.

· **FEROSOFT-S** dəmir ehtiyatlarını və Hb-ni tez və effektiv bərpa edir

· İmmun sistemi zəif olan onkoloji xəstələrdə heç bir yan və əlavə təsirlər vermir

· Anemiyalı onkoloji xəstələrdə ölüm riskini 65%-dən 39%-dək azaldır (ECAS - European Cancer Anemia Survey)

· Hüceyrələri hipoksik vəziyyətdən çıxararaq, apoptozu azaldır, kimya və şüa terapiyasına tabe olmanı yüksəldir

**Onkoloji xəstəliklərin artması və xəstəliklərin gedişinin modifikasiyaya uğraması bu xəstəliklərin müalicəsini və ağırlaşmaların aradan qaldırılmasını çətinləşdirir. Müalicə dövründə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması da aktual problemlərdən biridir. Onko xəstələrdə anemiya problemini aradan qaldırmağa Sizə **FEROSOFT-S** tez və effektiv şəkildə yardım edəcək. **FEROSOFT-S** istifadə etməklə xəstələrinizdə tez yüksələn və uzun müddət stabil qalan Hb səviyyəsi əldə etməklə yanaşı, heç bir yan təsirlə də rastaşmayacaqsınız.**

**FEROSOFT-S – EFEKTİVLİK VƏ TƏHLÜKƏSİZLİK HARMONİYASIDIR!**

## Ədəbiyyat:

1. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293-2306. 2. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 4. P. 888-895. 3. Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // Haematologica. 2011. Vol. 96. Suppl. 2. Abstract 982.



# Ferosoft-S

*Dəmir (III) hidroksid saxaroz kompleks*



5 x 5ml Ampoules  
**Ferosoft-S** Injection  
(Ferric sucrose complex) I.V.

Состав:  
Каждая ампула (5 мл) содержит:  
Железо-сахарозный комплекс (спецификация фирмы), эквивалентный элементарному железу.....100 мг

Продукт соответствует спецификации In-house

Номер произв. лицензии: 000136  
Номер регистрации: 031605

Серия №:  
Дата произв.:  
Срок годности:

Hilton Pharma (Pvt.) Ltd.  
15, Sector 15, Korang Industrial Area, Karachi, Pakistan.

**1-2 ampul həftədə 2-3 dəfə vena daxilinə damcı və ya şırıncıq ilə.**