

Azərbaycan Onkologiya Jurnalı

Milli
Onkologiya
Mərkəzi



National
Centre 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, MD, associate professor

A. J.Aliyev, MD, professor

A.R.Aliyev, MD, associate professor

I.H.İsayev, MD, professor

A.Kh.Karimov, MD, professor

S.R.Giyasbayli, MD, associate professor

F.A.Mərdanlı, MD, professor

İ.N.Musayev, PhD

A.A.Soltanov, MD

R.A.Hüseynova, PhD, associate professor

Executive secretary of the journal

K.K.Nurubeyli

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

2'14

Redaksiyanın ünvanı:

370011, Bakı şəh.,
H.Zərdabi küç., 79 B.

Korrektor:

Ş. Ş. Əliyeva

Dizayner:

K. Ə. Məcidov

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

E-mail: ajo@nco.az

Çapa imzalanmışdır 15.12.2014.

Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 12,5.

Sifariş № 2304. Tiraj 100



mətbəəsində çap edilmişdir.

Jurnalin elektron versiyası Milli Onkologiya
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:

www.nco.az

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

İCMALLAR

Д.А. Алиев, Р.С.Зейналов, Л.А.Меликова

- 6 Роль ERBB-рецепторов в генерации каскадных процессов передачи сигнала в живой клетке в норме и при злокачественных опухолях

М.К.Мамедов, И.М.Мусаев

- 20 Эволюция критериев и развитие подходов к разработке современной клинико-биологической классификации лимфом

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

С.Ə.Əliyev, F.Ə.Novruzov, R.T.Şükürov

- 27 Radiofarmasevtik dərman vasitələrinin istehsalı və nuklear tibbdə tətbiqi

Д.А.Алиев, Ф.А.Марданлы, Ф.А.Гулиев, У.А.Зейналова, В.М.Мададова

- 32 Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике за 2008- 2013 гг.

Д.А.Алиев, А.Р. Алиев, Г.А.Алиева

- 39 Результаты экзентераций органов малого таза при местно-распространенном, первично-неизлеченном и рецидивном раке шейки матки

A. Aliyev

- 45 Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma

Ə.A.Soltanov, R.R.Bağirov, A.Q.Hətəmov

- 49 Qida borusu-plevral fistulun formalaşması ilə ağırlaşan pnevmonektomiya: Kliniki müşahidənin şərhı

И.Г.Исаев, Н.М.Аскеров, Н.Г.Гулиева, Р.Р.Казиева, К.И.Казимов, З.М.Гасанова, С.Ю.Алиева, Г.Р.Гаджи

- 53 Реакции и осложнения при конкурентном лучевом лечении у больных раком носоглотки

С.Р.Гиясбейли, Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов, А.А.Кадырова

- 61 О предпосылках и перспективах применения пегасиса в консервативном лечении онкологических больных

А.Т.Казымов, И.Г.Исаев, А.Р.Алиев

- 66 Диагностика и оценка степени распространенности рака предстательной железы

И.Н.Мусаев

- 72 Таргетная терапия рака желудка и ее перспективы

А.Г.Гасымов, А.Р.Алиев

- 78 Состояние некоторых звеньев гомеостаза у больных осложненных местно-распространенным раком желудка

QISA MƏLUMATLAR

*C.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov, T.Ə.Nəcəfov, S.E.Rəhimzadə, S.S.Qurbanov,
L.A.Məcidova, R.C.Cavadov, S.R.Əliyeva, Ş.Ş.Osmanov*

- 82 Süd vəzisi xərçənginin metastatik formalarının kompleks terapiyası zamanı adyuvant şüa müalicəsinin rolu**

A.D.Aliyev, H.A.Guliyev, Ə.P.İskəndərov, A.M.Aliyeva, F.C.Acadli

- 84 Роль интраоперационной морфологической диагностики в выборе объема хирургического вмешательства у больных папиллярным раком щитовидной железы**

Ə.C.Əliyev, N.Ə.Quliyev, Q.S.Əsədli, E.R.İskəndərov, Ü.N.Bağirov, A.M.Əliyeva

- 86 Total larinqektomiya cərrahi əməliyyatlarında dəridə istifadə olunan T-tipli və “APRON”-tipli kəsiklər**

Ш.А.Алыев, Г.А.Мамедбейли

- 87 Сравнительная оценка послеоперационных осложнений пациенток с раком эндометрия I стадии прооперированных лапаротомным и лапароскопическими методами**

S.M.Cabbarov, A.M.Mudunov, İ.S.Romanov

- 90 DNT ploidiyasının burun-udlaq xərçənginin proqnozuna təsir edən klinik amillər**

Л.П.Халафова, Т.Ф.Геюшева, Н.А.Бабаева, М.К.Мамедов

- 93 Серологические маркеры трансфузионных гепатитов у детей, находящихся в детской клинике Национального центра онкологии**

V.A. Dadaşova

- 96 Ağciyər xərçənginin müayinəsində diaqnostik alqoritmin qurulması**

Н.М.Нагиева, Х.Ф.Ахмедбейли

- 98 Сравнительная оценка некоторых «поздних» проявлений побочного действия препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов**

REVIEWS

J.Aliyev, R.Zeynalov, L.Malikova

- 6 **The role of ERBB-receptors in generation of cascade signal transmission processes on living cells in normally and in malignant tumors**

M.Mamedov, I.Musayev

- 20 **Evolution of criteria and development of approaches to carrying out of modern clinical-biological lymphomas classification**

ORIGINAL ARTICLES

J.Aliyev, F.Novruzov, R.Shukurov

- 27 **Radiopharmaceuticals production and their application in nuclear medicine**

J.Aliev, F.Mardanli, F.Guliev, U.Zeynalova, V.Madadova

- 32 **Epidemiological aspects of malignant neoplasms in Azerbaijan Republic in 2008-2013**

J.Aliyev, A.Aliyev, G.Aliyeva

- 39 **The results of pelvic exenteration for locally advanced, primary uncured and recurrent cervical cancer**

A. Aliyev

- 45 **Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma**

A.Soltanov, R.Bagirov, A.Hatamov

- 49 **Pneumonectomy complicated by esophago-pleural fistula formation – the clinical case review**

I. Isaev, N. Askerov, N. Guliyeva, R. Kazieva, K.Kazimov, Z. Hasanova, S. Aliyeva, G.Gadzhi

- 53 **Reactions and complications in the competitive radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma**

S.Giyasbeiliy, T.Mamedova, M.Mamedov, A.Kadiyrova

- 61 **About preconditions and perspectives of pegasys application in conservative treatment of oncological patients**

A.Kazimov, I.Isayev, A.Aliyev

- 66 **Diagnosis and assessment of advanced prostate cancer**

I.Musayev

- 72 **Targeted therapy of gastric cancer and its prospects**

A.Gasimov, A.Aliyev

- 78 **Status of some components of homeostasis in the patients with locally advanced stomach cancer**

BRIEF COMMUNICATIONS

- J.Aliyev, R.Jafarov, T.Najafov, S.Rahimova, S.Gurbanov, L.Majidova, R.Javadov, A. S.Aliyeva, Z.Hasanova, K.Akbarov, Sh.Osmanov*
82 **The role of adjuvant radiation therapy in the treatment of metastatic breast cancer**
- A.Aliyev, N.Quliyev, E.Iskenderov, A.Aliyeva, Q. Asadli*
84 **The role of intraoperative morphological diagnosis in the choice of surgical intervention in patients with papillary thyroid cancer**
- A.Aliyev, N.Guliyev, G.Asadli, E.Iskenderov, U.Bagirov, A.Aliyeva*
86 **The use of T-type and “APRON”-type skin incisions in total laryngectomy**
- Sh.Aliyev, G.Mammadbeyli*
87 **Comparative evaluation of postoperative complications of patients with endometrial cancer operated laparotomy and laparoscopic techniques**
- S.Jabbarov, A. Mudunov, I. Romanov*
90 **Clinical factors affecting on prognosis of nasopharyngeal cancer of DNA-ploidy**
- L.Khalafova, T.Geyusheva, N.Babayeva, M.Mamedov*
93 **Serological markers of transfusion hepatitis among children staid in infant clinic of National Center of Oncology**
- V.A. Dadashova*
96 **Formulation of diagnostic algorithm of lung cancer**
- N.Nagiyeva, Kh.Akhmedbeilee*
98 **Comparative estimation of some late manifestations of side-effects of recombinant and pegilated interferons**

РОЛЬ ERBB-РЕЦЕПТОРОВ В ГЕНЕРАЦИИ КАСКАДНЫХ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА В ЖИВОЙ КЛЕТКЕ В НОРМЕ И ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Д.А. Алиев, Р.С. Зейналов, Л.А. Меликова
Национальный центр онкологии, г.Баку

THE ROLE OF ERBB-RECEPTORS IN GENERATION OF CASCADE SIGNAL TRANSMISSION PROCESSES ON LIVING CELLS IN NORMALLY AND IN MALIGNANT TUMORS

J. Aliyev, R. Zeynalov, L. Malikova
National Center of Oncology, Baku

The review considered behavior of family tyrosine kinase ERBB receptors and determined their role in generation cascade processes of signal transmission in living cell in normal and pathology. It was examined causes of appearance of properties of oncogene in receptors and their role in development of different oncology disease. Also, it was discussed the use and most perspective strategy for using monoclonal antibodies and their derivate for therapy of oncological diseases.

Key words: EGFR, receptor tyrosine kinase, signaling cascaders.

В многочисленных исследованиях XX столетия было показано, что ведущую роль в регуляции развития и роста клеток живых организмов играют межклеточные взаимодействия, которые регулируются секретлируемыми сигнальными молекулами и координируются набором сигнальных путей. Большую часть межклеточных сигналов передает небольшое число в разной степени изученных основных сигнальных каскадов генов, связанных с активностью определенных сигнальных молекул (лигандов, рецепторов и др.) и получивших соответствующие обозначения [1,2,3]. Среди них сигнальные пути Hh (Hedgehog); Wnt (Wingless); Notch; ростовые факторы: TGF, EGF, RTK, JAK/STAT; ядерные рецепторы гормонов. Прототипы разных многокомпонентных сигнальных систем с высокой степенью гомологии молекулярных механизмов передачи сигнала можно найти уже у прокариот и низших эукариот. При переходе к многоклеточным эукариотам сигнальные белки претерпевают структурные изменения, образуют белковые комплексы; повышается эффективность сигнальной трансдукции [2].

Несмотря на разные конечные результаты детерминации и дифференцировки клеток беспозвоночных и позвоночных, наблюдается достаточно устойчивый консерватизм в развертывании одного и того же сигнального каскада у разных живых организмов. В геномах этих организмов гены, контролирующие развитие, эволюционно консервативны и имеют сходные функции. Например, сигнальная система

Hh, в которой секретлируемыми лигандами являются белки семейства Hedgehog, обнаружена у человека и многих видов позвоночных и беспозвоночных. Wnt-путь также широко распространен среди животных. Белки Wnt составляют одно из наибольших семейств сигнальных молекул у человека и животных.

Наряду с жестким консерватизмом генные сигнальные системы обладают высокой степенью гибкости в ответах на межклеточные сигналы. Каждая из них неоднократно включается в разных тканях в течение развития индивидуумов, регулируя пространственное и временное разделение экспрессии генов, определяющих различные судьбы клеток. Так, белки семейства Hh считаются участниками клеточной детерминации и дифференцировки, деления клеток, посредниками многих основных процессов роста и развития [24].

Передача сигналов может идти по короткой или длинной цепи через активацию другого каскада, быть прямой или непрямой. Примером короткого каскада может являться STAT-путь. Здесь после агрегации рецепторов факторов роста ассоциированные с ними JAK-протеинкиназы активируются путем трансфосфорилирования. Активированные JAK-киназы прямо активируют транскрипционные факторы, STAT-белки, локализованные в цитоплазме [1].

Примером разветвленного сложного пути может являться Ras/MAP-киназный каскад. Активаторами каскада являются способные к аутофосфорилированию регуляторные киназы. Полифункциональный

фермент MAP-киназа фосфорилирует и активирует цитоплазматические, мембранные и ядерные белки, превращая последние в факторы транскрипции [3].

Результаты сигнальной индукции существенно зависят от взаимодействия между каскадами. Разные сигнальные системы связываются между собой через боковые передающие цепочки, возникающие на многих ступенях трансдукции, активируя друг друга промежуточными продуктами. На сегодняшний день известно немало фактов взаимного влияния сигнальных путей. Пока нет ясного понимания конкретных молекулярных механизмов этих взаимодействий. Однако возможность возникновения сети сигнальных путей может определяться некоторыми свойствами передающих сигналы белков. Так, одни и те же лиганды способны связываться с разными рецепторами и активировать альтернативные пути развития клеток. Такие неоднозначные действия могут быть следствием альтернативного сплайсинга транскриптов соответствующих генов и образования множества независимых изоформ лигандов и рецепторов с измененными внеклеточными доменами. В свою очередь, один и тот же рецептор в разных тканях может активировать разные внутриклеточные передатчики [3].

В регуляции экспрессии генов-мишеней могут одновременно участвовать несколько сигнальных путей, образуя общий сигнальный белок или действуя совместно на разные модули энхансеров генов, причем одинаковые сигналы могут вызывать разные паттерны экспрессии. Активная конформация транскрипционных факторов может формироваться одновременно протеинкиназами из разных сигнальных систем. Наконец, специфичность ответа может зависеть от компарментализации сигнала на клеточной поверхности [2,3].

Общим в деятельности сигнальных каскадов, различающихся наборами генов и биохимическими механизмами, является передача сигнала от клеточной поверхности в ядро, активация соответствующих генов-мишеней через регуляцию сигнал-зависимых транскрипционных факторов. Функции сигналов выполняют молекулы лигандов – гормоны, факторы роста или морфогены, секретируемые посылающими клетками в межклеточное пространство. Специфичность проведения сигнала зависит от компетентности воспринимающих клеток, от их способности распознавать индукцию определенными рецепторами [1].

Белковые молекулы разных рецепторов состоят из трех основных доменов: внешнего N-концевого, трансмембранного и цитоплазматического C-концевого. Рецепторы пронизывают мембраны воспринимающих клеток один или несколько раз, выступая с обеих сторон над ее поверхностью. Обычно активация сигнального пути начинается с

прямого физического контакта внеклеточного домена лиганда, поступившего в межклеточный матрикс после протеолиза, с внешним участком трансмембранного рецептора на поверхности клетки.

Взаимодействие с лигандом меняет конформацию рецепторного белка, что делает его уязвимым для многих протеолитических ферментов. Ферменты расщепляют молекулу рецептора и внутренний домен освобождается от клеточной мембраны. Активизированная внутриклеточная часть рецептора поступает в цитоплазму и включается в модификацию цитоплазматических переносчиков сигнала. Они в свою очередь активируют транскрипционные факторы, регулирующие изменение экспрессии генов-мишеней. Модификация конформации и активности рецептора и других молекул, передающих сигнал на разных ступенях каскадов, обычно происходит путем протеолиза, димеризации, олигомеризации, фосфорилирования, дефосфорилирования или других реакций [4].

Фосфорилирование по остаткам серина, треонина и тирозина – наиболее частая посттрансляционная модификация сигнальных белков. У млекопитающих изменение тирозинкиназной активности белков сигнальных каскадов факторов роста (фибробластов – FGF, тромбоцитов – PDGF, эпидермального фактора роста – EGF) играет важную роль в индукции дифференцировки, пролиферации, роста разных типов клеток. Фосфорилирование катализируется ретровирусными протеинтирозинкиназами или тирозинкиназами, часто ассоциированными с C-концевыми цитоплазматическими доменами рецепторов факторов роста (RTK). Активированная RTK фосфорилирует другие участники проведения сигнала, в том числе и транскрипционные факторы STAT и ГТФазы Ras, так называемые G-белки [3].

Таким образом, точная координация таких интегральных клеточных процессов, как деление, пролиферация, дифференцировка и апоптоз, в клетках эукариот осуществляется с участием процессов фосфорилирования и дефосфорилирования белков, в которые вовлечены ферменты протеинкиназы и протеинфосфатазы. Около трети белков, кодируемых геномом человека, фосфорилированы, и нарушение фосфорилирования тех или иных белков может быть причиной сбоя в сложной системе передачи внутриклеточных сигналов и приводить к патологической трансформации клеток.

Протеинкиназы участвуют в передаче сигнала от мембраны клетки к ядру. Первым трансмембранным белком, у которого были открыты тирозинкиназные свойства, был рецептор эпидермального ростового фактора EGFR (ERBB1, HER1). В настоящее время у млекопитающих известно 58 рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые подразделяют на 20 семейств [1, 2, 3].

Схема строения этих клеточных рецепторов является общей: внутриклеточная часть представлена достаточно консервативными субдоменами тирозинкиназы, которые отделены трансмембранным доменом от собственно рецепторной экстрацеллюлярной части молекулы [4]. В экстрацеллюлярных доменах RTK обнаруживаются значительные различия, которые обеспечивают способность RTK избирательно активироваться, взаимодействуя с целым рядом природных лигандов.

В данном обзоре рассмотрено одно из семейств RTK, представленное у млекопитающих четырьмя рецепторами ERBB1-4. В норме ERBB-рецепторы участвуют в процессах роста, дифференцировки, миграции и апоптоза эпидермальных клеток. Нарушение регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпидермальных опухолей. Сигнальная сеть, инициируемая взаимодействием рецепторов семейства ERBB с лигандами, и ее ключевые элементы, регулирующие направление и скорость передачи сигнала, играют важную роль в патогенезе опухолевых заболеваний. Суперэкспрессия ERBB-рецепторов у целого ряда опухолевых клеток по сравнению с клетками нормальных тканей позволяет успешно использовать эти рецепторы в качестве мишеней для диагностики заболевания и селективного воздействия на опухоль с помощью моноклональных антител (мкАТ) [5,6]. В настоящее время принято для клинического применения свыше 30 препаратов мкАТ, большая часть из которых специфична к поверхностным клеточным рецепторам, в том числе к ERBB [6,7].

Структура и биологическая роль рецепторных тирозинкиназ семейства ERBB. Сложная сеть передачи внутриклеточных сигналов, опосредованных рецепторами ERBB1-4 (erythroblastic leukemia viral oncogene homolog B –гомолог В вирусного онкогена эритробластной лейкемии птиц) или EGFR/HER2/neu/HER1-4 (epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста/рецептор эпидермального фактора роста человека), состоит из нескольких уровней.

Первый уровень включает в себя разнообразные природные полипептидные лиганды (эпидермальные ростовые факторы), которые взаимодействуют с ERBB-рецепторами, встроенными в клеточную мембрану, и активируют их киназную активность. Активированные гомо- и гетеродимеры рецепторов взаимодействуют с адапторными белками, локализованными в цитоплазме, которые в свою очередь инициируют каскады переноса сигналов. Каскады, включающие в себя множество белков, объединены в сложную сеть. Это второй уровень, где реализуются тонкие механизмы, регулирующие скорость

передачи сигнала. На третьем, эпигенетическом уровне сигналы достигают факторов транскрипции и репрессоров, участвующих в регуляции экспрессии генов, ответственных за реализацию основных жизненных процессов клетки (поддержание гомеостаза, пролиферация, дифференцировка, миграция и апоптоз). Эта сложная система передачи сигналов характеризуется чрезвычайной устойчивостью и способностью осуществлять свои функции независимо от внешних и внутренних пертурбаций. Такой устойчивости этой многоуровневой системы способствует модулярная структура с консервативными сердцевинными процессами, системный контроль с положительной и отрицательной обратной связью, избыточность и, как это ни парадоксально, способность к быстрому видоизменению [4].

Взаимодействие ERBB-рецепторов с природными лигандами и активация тирозинкиназной функции. Рецепторы ERBB1-4 (EGFR/HER1-4) млекопитающих принадлежат к одному из 20 семейств трансмембранных рецепторных тирозинкиназ (RTK) [1]. Они, как и большинство RTK, состоят из собственно рецепторного внеклеточного N-концевого домена, одиночного трансмембранного α -спирального участка и цитоплазматического тирозинкиназного C-концевого домена. ERBB-рецепторы локализованы на поверхности клеток в виде функционально неактивных мономеров, которые находятся в равновесии с небольшой популяцией неактивных рецепторных димеров.

В нормальных клетках активация тирозинкиназной функции ERBB строго регулируется природными полипептидными лигандами, которые взаимодействуют с внеклеточным доменом рецептора. Первым обнаруженным лигандом стал EGF (epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста) [9], за открытие которого Стенли Козну в 1986 г. была присуждена Нобелевская премия.

EGF – глобулярный белок с молекулярной массой 6,4 кДа, впервые обнаруженный в подчелюстной железе мышей [9]. Он синтезируется в виде большого предшественника (1207 аминокислотных остатков) – препро-EGF, из которого образуется зрелая молекула EGF, состоящая из 53 аминокислотных остатков, которая является сильным митогеном для различных клеток эндодермального, эктодермального и мезодермального происхождения. Семейство эпидермального фактора роста, кроме самого EGF, включает гепарин-связывающий белок, участвующий в процессе стимуляции деления клеток эпителиального покрова с помощью эпидермального фактора роста (HB-EFG), трансформирующий фактор роста (TGF), амфирегулин (AR), эпирегулин (EPR), эпиген, бетакеллулин (BTC), томорегулин и различные изоформы неурегулинов: неурегулин-1 (NRG1), неурегулин-2 (NRG2), нейрегулин-3 (NRG3), нейре-

гулин-4 (NRG4) [8].

Все члены этого суперсемейства обладают общностью строения, а именно состоят из 50–60 аминокислотных остатков и содержат шесть остатков цистеина, образующих три внутримолекулярных дисульфидных мостика [4]. Установлено, что аналогичные мотивы содержатся в ряде мембранных белков и белков экстрацеллюлярного матрикса, участвующих в регуляции пролиферации, миграции и адгезии клеток, а также в белок-белковых взаимодействиях.

EGF найден в крови, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соках. Фактор роста в моче, известный как урогастрон, также идентичен EGF. EGF контролирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, включая фибробласты, почечный эпителий, глиальные и тиреоидные клетки *in vitro*. Он стимулирует развитие эмбриональных клеток и высвобождение кальция из костной ткани. EGF самостоятельно и в комбинации с другими цитокинами является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза. Данный ростовой фактор также играет важную роль в канцерогенезе. В определенных условиях он может вызывать малигнизацию клеток, индуцировать протоонкогены *c-fos* и *c-myc* [9].

EGF и его рецепторы – молекулы, с которых начинается передача сигналов в клетку. EGF осуществляет свое действие с участием мембранного рецептора – EGF R, который принадлежит к семейству рецепторов ErbB. Связываясь с рецепторами на поверхности мембраны EGF вызывает фосфорилирование белков, либо непосредственно при взаимодействии с рецептором, либо за счет включения аденилатциклазного или фосфатидилинозитольного каскадов и активации протеинкиназ. Фосфорилированные белки активируют транскрипционные факторы, вызывающие синтез мРНК и белков. В другом случае EGF проникает в ядро, образуя комплекс с внутриклеточным рецептором, и активирует транскрипцию генов, стимулирующих рост клетки [4].

Нарушение функций сигнальной системы EGF – EGF R приводит к тому, что рецептор действует как онкобелок, а, соответственно, «неисправность» клеточной сигнальной сети приводит к развитию рака и другим пролиферативным заболеваниям. Показано, что нарушение функциональной активности EGF и EGF R обуславливает более 70% всех злокачественных опухолей [8]. Помимо этого активация рецепторов EGF во всех тканях вызывает целый ряд физиологических изменений в клетках: повышается проводимость канала Na^+ / H^+ , биосинтез простагландинов; увеличивается приток Ca^{2+} , экспрессия ряда онкогенов, синтез ДНК; активируется гликолиз, протеинкиназа C и фосфорилирование 6S-рибосомы;

изменяется мембранный потенциал [8].

Таким образом, EGF R, как представитель семейства тирозинкиназ, регулирует дифференцировку, апоптоз, пролиферацию, подвижность и выживаемость как нормальных, так и опухолевых клеток, и, что особенно важно для опухолей, ангиогенез. Поскольку EGF является основным лигандом для семейства тирозинкиназных рецепторов, повышение концентрации EGF в сыворотке крови может указывать на гиперэкспрессию данных рецепторов и инициацию опухолевого процесса [4].

В ряде опухолей обнаруживаются аномальные рецепторы эпидермального фактора роста, что обусловлено наличием активирующих мутаций в соответствующем гене. Такие мутации приводят к стабилизации диммерного состояния рецепторов, в результате которой они постоянно находятся в активированном состоянии, независимо от связывания с лигандом. В результате рост опухолевых клеток, несущих мутацию гена EGFR, в большей степени зависит от передачи сигнала по внутриклеточному сигнальному пути, активируемому EGF, чем рост клеток, не имеющих подобных отклонений. Важно понимать, что под мутациями гена EGFR подразумеваются изменения в самой последовательности ДНК, а не изменения уровня экспрессии белка EGFR и количества копий гена EGFR! Спектр мутаций, выявляемых на сегодняшний день в гене EGFR стандартными методами, и имеющих практическую значимость, ограничивается точечными заменами, делециями и инсерциями в участке ДНК, кодирующем тирозинкиназный домен рецептора [10].

Взаимодействие лигандов с ERBB-рецепторами не является строго избирательным [4]. EGF преимущественно связывается с рецептором ERBB1, а неурегулины – с ERBB3-4. Сродство лигандов к рецепторам может существенно различаться, например неурегулины NRG3/4 имеют высокое сродство к ERBB4, а неурегулины NRG1 β /2 β – к ERBB3 и ERBB4 [4,8]. В отсутствие лигандов ERBB-рецепторы не обладают киназной активностью. Следует отметить, что для ERBB2 (HER2/neu) природного лиганда не найдено, а ERBB3 даже при связывании с лигандом не обладает протеинкиназной активностью вследствие дефектов в строении тирозинкиназного домена, поэтому оба этих рецептора не являются автономно действующими РТК, но образуют функционально активные гетеродимеры [8].

Структурные исследования показали, что внеклеточные домены ERBB-рецепторов (за исключением HER2/neu) в отсутствие лиганда находятся в закрытой (tethered) конформации, которая поддерживается внутримолекулярным взаимодействием субдоменов II и IV [10]. В этой конформации рецепторы способны только к обратимой симметричной

димеризации и не обладают киназной активностью (внутримолекулярное автоингибирование). Присоединение лиганда к субдоменам I и III индуцирует значительные конформационные перестройки во внеклеточном домене рецептора, который переходит в открытое состояние и димеризуется за счет межмолекулярного взаимодействия одноименных субдоменов II/II и IV/IV [10]. В отличие от большинства тирозинкиназных рецепторов, у которых после димеризации происходит дальнейшая активация киназного домена в результате трансфосфорилирования околосмембранных участков, для ERBB-рецепторов показан аллостерический механизм активации киназы [11].

Недавно установлено, что присоединение лигандов к двум соседним молекулам EGFR не только стабилизирует димер внеклеточных доменов, но также индуцирует асимметричные конформационные изменения в околосмембранной части внутриклеточных киназных доменов рецептора [12]. При этом один из киназных доменов становится активатором, а другой – реципиентом, приобретающим в результате такой асимметричной димеризации киназную активность [12]. Аналогичный механизм активации показан для ERBB4 [11].

Интересно отметить, что внеклеточный домен ERBB2 (HER2/neu) в отличие от соответствующих доменов ERBB1, 3 и 4 имеет открытую конформацию и в норме способен без предварительного связывания с лигандом образовывать функционально активные гетеродимеры с другими ERBB-рецепторами, усиливая сигнал. При некоторых видах карцином наблюдается суперэкспрессия ERBB2, в результате чего концентрация этого рецептора на поверхности раковых клеток резко возрастает, что способствует образованию функционально активных гомодимеров и гетеродимеров ERBB2 и неконтролируемой передаче сигнала [13].

Взаимодействие ERBB-рецепторов с адапторами и сигнальными белками. Первым и самым важным субстратом активированных RTK являются внутриклеточные С-концевые домены самих рецепторов. В результате аутофосфорилирования остатков тирозина на С-конце тирозинкиназных доменов ERBB-рецепторов образуются якорные участки (docking sites), с которыми взаимодействуют адапторные и сигнальные молекулы, содержащие участки гомологии с онкогеном Src [Src homology-2 (SH2)] и фосфотирозинсвязывающие домены (Polo box domains (PBD)) [14]. Набор тирозиновых остатков, фосфорилируемых при активации ERBB1-4, варьирует в зависимости от рецептора и в меньшей степени от лиганда [15,16] и определяет взаимодействие рецептора с цитоплазматическими белками и, соответственно, направление и интенсивность сигнала. Взаимодействие рецепторов с адапторными

белками Grb2 и Shc и такими сигнальными белками, как фосфолипаза C γ (PLC γ), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), белки сигнальной трансдукции и активаторы транскрипции (signal transduction and activators of transcription (STAT)), запускает последующие каскады сигнальных путей, которые опосредуют различные клеточные процессы [1,4]. Таким образом, активированные ERBB-рецепторы являются узловым пунктом передачи сигнала из внешней среды внутрь клетки.

Гомодимеры ERBB1 и ERBB4 способны взаимодействовать со многими адапторными протеин- и липидкиназами – переносчиками сигнала. Так, гомодимер ERBB1 после аутофосфорилирования ряда тирозиновых остатков на С-конце молекулы взаимодействует с адапторными фосфотирозинсвязывающими белками Grb2 и Shc и активирует их путем фосфорилирования. Эти белки, отвечающие за фосфорилирование белка Ras, далее запускают реакцию каскада митогенактивируемой протеинкиназы (mitogen_activated protein kinase (MAPK)).

Другим прямым субстратом ERBB1 является передатчик сигнала и активатор транскрипции STAT5. ERBB1 не способен напрямую активировать сигнальный путь PI3K/Akt, но может влиять на него, запуская сигнальный каскад Ras/MAPK. Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого 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.

Показано, что EGFR/ERBB1 играет ключевую роль в развитии эпителиальных клеток различных тканей и органов. Нокаут гена ERBB1 вызывает aberrантную пролиферацию, миграцию и дифференцировку эпителиальных клеток легких, кожи, кишечника и плаценты, приводит к летальным дефектам мозга и нейродегенерации [17].

По своим функциям с ERBB1 сходен другой член этого семейства – ERBB4, ассоциируемый с процессами дифференцировки эпителиальных клеток. В активированном димерном состоянии этот рецептор взаимодействует с адапторными белками Grb2 и Shc, активатором транскрипции STAT5 и в отличие от ERBB1 способен активировать сигнальный каскад PI3K/Akt [15,18].

Рецептор ERBB3 не является автономным членом семейства: он не образует гомодимеров, обладающих киназной активностью, но способен самассоциироваться в неактивные олигомеры, которые разрушаются при соединении рецептора с лигандом (неурегулином) [19].

ERBB2 не связывается ни с одним лигандом, но является преимущественным партнером для образования гетеродимеров с тремя остальными членами ERBB-семейства и после фосфорилирования связывается с большим набором фосфотирозинсвязывающих белков, включая адапторные белки Grb2 и Shc [20]. Гетеродимеры, содержащие ERBB2, имеют более высокое сродство к ростовым факторам по сравнению с другими гетеродимерами вследствие низкой скорости диссоциации комплекса рецептор-лиганд [20], а также характеризуются медленным эндоцитозом и быстрой рециклизацией рецептора [21]. Гетеродимеры ERBB2, особенно ERBB2/3, – наиболее эффективные передатчики сигнала в каскадных цепях [22]. Эти гетеродимеры инициируют мощные митогенные сигналы, которые ведут к одновременному и длительному включению множества сигнальных каскадов, способствуют ускоренной клеточной пролиферации и миграции, замедляют вступление в апоптоз. Таким образом, ERBB2 – природный усилитель в сложной системе передачи сигналов, опосредованной ERBB-рецепторами.

Каскады передачи сигнала, опосредуемые ERBB-рецепторами. Уже на уровне передачи сигнала от ERBB-рецепторов к цитоплазматическим белкам видно, что в процессе эволюции у млекопитающих сформировался не простой линейный путь передачи сигнала внутри клетки от единственного рецептора, а сложная сигнальная сеть, опосредованная четырьмя функционально различными мембранными рецепторами, способными активироваться при взаимодействии с набором различных лигандов и запускать различные сигнальные пути [2]. Среди них необходимо выделить те основные направления передачи сигнала, повреждение которых на разных уровнях может приводить к опухолевым процессам.

Сигнальный путь Akt/PI3K, или путь выживания. В ответ на стимуляцию ростовыми факторами или разнообразными внешними стрессовыми воздействиями (тепловой шок, ишемия, гипоксия, гипогликемия, оксидативный стресс) серин-треониновая киназа Akt воздействует на такие биологические процессы в клетках, как клеточная пролиферация и апоптоз [23]. Сигнальный каскад Akt/PI3K начинается с взаимодействия фосфорилированных тирозиновых остатков ERBB с регуляторным доменом p85 киназы PI3K [24,25]. В результате конформационной перестройки каталитический домен p110 киназы PI3K приобретает ферментативную активность. Затем киназа PI3K катализирует превращение фосфатидилинозитолдифосфата (PIP2) в трифосфат (PIP3), необходимый для последующих реакций фосфорилирования Akt с участием протеинкиназ PDK и S6K. Ключевую роль в регуляции Akt-каскада играет фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog – гомолог фосфатазы и тензина), которая дефосфорилирует

избыточный фосфоинозитол-3-фосфат в дифосфат (PIP3 → PIP2), ингибируя фосфорилирование Akt и останавливая передачу сигнала.

Киназа PI3K может быть активирована также белками Ras и посредством других сигнальных путей (VEGFR, цитокины, инсулин) [24, 25]. Дальнейшие события, в которые вовлечена киназа Akt, многочисленны и разнообразны, но все они оказывают противоапоптотное и пролиферативное воздействия и вовлечены в процессы метаболизма, синтеза белка, регуляцию транскрипции и клеточного цикла, а также апоптоза [23]. Akt осуществляет свое действие путем фосфорилирования многочисленных субстратов, в том числе mTOR (mammalian target of rapamycin), транскрипционных факторов FKHRL1 и NF-κB (nuclear factor-kappa B – ядерный фактор κB), Chk1 (cycle checkpoint kinase-1 - киназа сверочной точки клеточного цикла), а также белков апоптоза: BAD (BCL2 antagonist of cell death – BCL2 - антагонист клеточной смерти), каспазы-9, ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase-1 – киназа, регулируемая сигналом апоптоза) [26]. Белки сигнального Akt-каскада (Akt, PI3K, PTEN) являются важными прогностическими маркерами опухолевых заболеваний и мишенями терапевтического воздействия [27].

Сигнальный путь Ras/ERK/MAPK, путь пролиферации и дифференцировки клеток. Киназы MAPK (mitogen-activated protein kinases – протеинкиназы, активируемые митогенами) относятся к классу серин-треониновых протеинкиназ; они активируются в ответ на многочисленные внешние воздействия и передают сигналы от поверхности клеток к клеточному ядру.

Киназы MAPK подразделяются на три основных семейства: ERK (extracellular signal-regulated kinases – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами), JNK (c-Jun N-terminal protein kinases – c-Jun N-концевые протеинкиназы) и киназы p38.

ERK1 и ERK2 являются центральным компонентом сигнального каскада Ras/ERK/MAPK, отвечающего за клеточный рост и дифференцировку. Помимо рецепторов семейства ERBB этот каскад может быть активирован рецепторами GPCR (G-protein coupled receptors – рецепторы, связанные с G-белками) и другими RTK. Процесс активации ERK запускается в результате взаимодействия активированного ERBB-рецептора с адапторными белками Shc и Grb2 (growth factor receptor bound protein-2), которые в свою очередь вовлекают в дальнейшие события белок SOS (son of sevenless protein). Образованный комплекс обеспечивает замену GDP, связанного с белком Ras, на GTP и активацию киназы Raf, функция которой состоит в активации трехступенчатого каскада последовательных реакций фосфорилирования киназ MAP3K/MEKK (MAP kinase kinase kinase), MAP2K/MEK (MAP kinase kinase) и MAPK.

В свою очередь киназа MAPK активирует ERK1 и ERK2 фосфорилированием по остаткам треонина и тирозина в консервативном мотиве TEY [28].

Ряд участников сигнального пути Ras/ERK/MAPK – белки семейств Ras и Raf – были первоначально идентифицированы как протоонкогены и являются важными прогностическими маркерами опухолевых заболеваний и мишенями для терапевтического воздействия на них.

Сигнальный путь JNK/SAPK, или стрессовый путь. Члены семейства JNK/SAPK играют основную роль в регуляции клеточных ответов при стрессе, воспалении, а также в процессах дифференцировки нейронов и апоптозе [29]. JNK могут быть активированы посредством RTK, цитокинов или GPCR. Этот процесс гораздо более сложен и менее изучен, чем активация ERK, и в него вовлечен большой набор белков, в том числе >10 MAPKK [29]. В отличие от сигнального пути Ras/ERK/MAPK в начальный этап активации JNK вовлечен белок Vav (первоначально идентифицированный у человека как протоонкоген), который относится к Db1-семейству факторов обмена гуанидина и взаимодействует с Rho/Rac-семейством GTPаз [30]. После активации JNK/SAPK транслируется в ядро, где фосфорилирует ряд транскрипционных факторов, в том числе c-Jun и p53 [31]. Кроме того, JNK фосфорилирует и стабилизирует HSF1 (heat shock factor-1), способствуя защите клеток от стресса.

Стрессовый сигнальный путь JNK/SAPK, по-видимому, играет важную роль в патогенезе некоторых нейродегенеративных, воспалительных и опухолевых заболеваний, поэтому идентификация критических компонентов этого пути может дать новые терапевтические мишени для лечения этих болезней [29].

В последнее время получены данные о передаче сигнала от активированных лигандами тирозинкиназных рецепторов не только посредством каскадных процессов, в которых участвуют протеинкиназы и факторы транскрипции, но и путем прямого переноса рецепторов или их фрагментов в ядро [32]. Показано, что ERBB1 через 5мин после активации EGF обнаруживается в ядре [33]. Было установлено, что все четыре ERBB содержат в трансмембранном домене аминокислотные NLS-последовательности (nuclear localization signal – сигнал ядерной локализации), обуславливающие ядерную локализацию этих белков [34]. NLS-последовательности содержат три кластера, обогащенных Arg и Lys, в области 645–657. Мутации Arg/Ala или Lys/Ala резко снижают ядерную локализацию рецепторов.

Регуляция и стабильность сигнальной сети ERBB. К первичным механизмам прерывания или ослабления сигнала относится инактивация рецептора с помощью фосфатаз, а также интернализация

рецептора путем эндоцитоза и последующая его протеолитическая деградация [35].

На С-конце молекулы ERBB1 имеется участок узнавания убиквитинлигазы Cbl, которая отвечает за убиквитинирование рецептора и последующую быструю деградацию его в лизосомах [36]. Показано, что основной механизм интернализации ERBB1 – клатринзависимый эндоцитоз, который может приводить к обратной миграции активированных рецепторов из кавеол либо к необратимой деградации ERBB1 [37]. Связывание с EGF ускоряет эндоцитоз рецептора и одновременно уменьшает соотношение рециклизации и деградации, приводя к прерыванию сигнала [38].

Вместе с тем показано, что интернализированный ERBB1 гиперфосфорилирован, сохраняет ферментативную активность и взаимодействует с эффекторными белками – переносчиками сигнала (Shc, Grb2, SOS). При этом эффективность сигнала ERBB1 достаточна для того, чтобы активировать основные сигнальные пути, которые ведут к пролиферации клетки и ее выживанию. В этих процессах участвуют белки семейства APPL, в частности EGF – основной лиганд ERBB1 – индуцирует перенос APPL1 в ядро, где этот белок взаимодействует с гистонацетилацетилазой и контролирует экспрессию генов. Связывание ERBB1 с TGF α , напротив, способствует быстрой рециклизации и возвращению рецептора на клеточную мембрану в виде неактивированного мономера [37].

У рецептора ERBB2 участков взаимодействия с убиквитинлигазой Cbl не обнаружено, он подвержен медленному эндоцитозу и характеризуется быстрым возвращением на клеточную мембрану [21]. Необходимо отметить, что рецептору ERBB1 в составе гетеродимера с ERBB2 также удается избежать убиквитинирования и быстрой деградации в лизосомах [39].

Важным, во многих случаях решающим моментом функционирования сигнальной сети является стабильность всех ее элементов. Поддержание нативной структуры ERBB2 и защита от протеолитического расщепления осуществляются с помощью шаперона HSP90 и кошаперона CDC37, которые защищают ERBB2 от деградации 26S протеасомным комплексом [40]. Роль шаперона не ограничивается только стабилизацией структуры ERBB2. Помимо этого шаперон, взаимодействуя с киназным доменом ERBB2, снижает киназную активность последнего и ограничивает образование активных гетеродимеров ERBB2 с другими рецепторами, например с ERBB3 [41]. Ингибирование гликолиза или дыхания в митохондриях изолированных миоцитов вызывает быструю диссоциацию ERBB2 из комплекса с шапероном и деградацию этого рецептора. Интересно, что в основе действия антибиотика гелданомицина

(ингибитора HSP90), используемого в терапии рака, лежит тот же эффект. Полученный результат свидетельствует о зависимости действия эпидермальных ростовых факторов от энергетического потенциала клетки [42].

Следует отметить, что в последние годы накапливается все больше экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что активность ERBB-онкогенов контролируется на генетическом уровне с участием факторов транскрипции, а также с участием репрессоров, взаимодействующих с ERBB-промоторами [43] или с промоторами генов, кодирующих белки сигнальных каскадов [44]. Так, было показано, что транскрипционный фактор FOXP3 подавляет транскрипцию гена ERBB2, напрямую связываясь с промотором гена ERBB2 [43]. Действительно, для 90% мышей, несущих мутантный ген Foxp3, характерно спонтанное возникновение опухолей молочной железы, из которых около 60% являются злокачественными [43].

Большую роль в регуляции ERBB-генов и опухолевой трансформации клеток играют посттранскрипционные (эпигенетические) модификации, в частности aberrантное метилирование ERBB-промоторов. Так, показано, что в ряде случаев гиперметилирование промотора ERBB4 полностью подавляет этот ген, приводя к злокачественному опухолевому процессу с плохим прогнозом [45].

Преобразование ERBB-рецепторов в онкогены. Нарушение структуры и регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпителиальных опухолей, а также для ряда других заболеваний. К таким нарушениям относятся: гиперэкспрессия рецепторов на поверхности клеток, мутации, неправильная локализация, аутокринная секреция лигандов, затрудненный эндоцитоз.

На ранних стадиях развития в опухолевых клетках накапливаются генетические «поломки», которые проявляются в нарушении регуляции экспрессии потенциальных онкогенов и супрессоров опухолевого роста. Эти изменения ведут к последующему увеличению нестабильности генома раковых клеток, нарушению клеточной дифференцировки, росту опухоли и метастазированию [46].

Нестабильность генома опухолевых клеток и амплификация генов ERBB. Ген ERBB2, один из первых идентифицированных онкогенов человека, локализован в локусе 17q12. Амплификация этого гена и суперэкспрессия соответствующего рецептора наблюдаются в 20–30% злокачественных опухолей молочной железы [47]. Для опухолевых клеток, суперэкспрессирующих ERBB2, была показана амплификация генов в широкой области 17q12-q21 (5,7 • 10⁶ пар оснований), в которой кроме гена ERBB2 были локализованы гены TOP2, BRCA1,

GRB7, а также ген STAT3 (переносчик сигнала и активатор транскрипции 3). Было установлено, что уровень экспрессии указанных генов увеличивается в опухолях, суперэкспрессирующих ERBB2, индуцируя таким образом быстрое и агрессивное развитие опухоли [48]. Кроме того, амплификация ERBB2 сопряжена со специфическими изменениями в некоторых локусах других хромосом (11q13, 16q22-q24 и 18q21), что в свою очередь может воздействовать на амплификацию онкогена ERBB2 и ускорять опухолевый рост [46]. Гиперэкспрессия гена ERBB2 может быть также следствием нарушения функций факторов транскрипции, участвующих в его регуляции [43]. Статус гена HER2/neu (ERBB2) является одним из основных показателей для идентификации различных субтипов опухолей молочной железы, прогноза заболевания и выбора соответствующих методов лечения пациентов [49].

Ген ERBB1 расположен в локусе 7p12, амплификация которого, сопряженная с суперэкспрессией рецептора и генетической нестабильностью опухолевых клеток, характерна для злокачественных опухолей головы и шеи, колоректального рака, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легких [50–52].

До недавнего времени статус этого гена не использовался в качестве прогностического признака при раке молочной железы, однако увеличенная экспрессия этого гена, обнаруженная приблизительно в 40% опухолей молочной железы, в большинстве случаев гормонозависимых, позволяет рассматривать его как важный маркер. Повышенная экспрессия ERBB1 отмечена также в 80% случаев тройного негативного рака молочной железы (triple negative breast cancer (TNBC)), недавно выделенного класса агрессивных опухолей молочной железы [53]. Амплификация гена ERBB1 составляет для произвольной выборки опухолей 0–14%, для карцином – до 28% [54].

Информация о статусе генов ERBB3 (генетический локус 12q13) и ERBB4 (генетический локус 2q33) в опухолях человека и ее прогностической ценности противоречивая [55, 56]. Амплификация этих локусов наблюдается в 75% и 37% случаев рака молочной железы соответственно [55]. Суперэкспрессия ERBB3, особенно в сочетании с гиперэкспрессией ERBB2 или ERBB1, ассоциирована с быстрым прогрессированием рака яичников, простаты, легких и плохим прогнозом для пациента [56], а высокий уровень экспрессии ERBB4 ассоциируется с лучшим выживанием пациентов и восприимчивостью к терапии [55].

Спонтанные соматические мутации. ERBB-рецепторы могут приобретать свойства онкогенов также вследствие соматических мутаций, возникающих в опухолевых клетках [52]. Такие мутации обна-

ружены практически в каждом из функциональных доменов ERBB-рецепторов: внеклеточном, связывающемся с лигандом, околочелювочном и в протеинкиназном внутриклеточном домене. Протяженная делеция внеклеточного домена EGFR vIII (del2-7), характерная для 30–50% глиом, ведет к конститутивной, независимой от лигандов димеризации и последующей активации рецептора [57]. К увеличению аффинности связывания с EGF и TGF α и спонтанной димеризации ведут мутации, нарушающие контакт между субдоменами II и IV [10]. Редкие миссенс-мутации недавно обнаружены в околочелювочном регуляторном участке ERBB1, две из них конститутивно активны, вероятно благодаря стабилизирующему воздействию при димеризации рецептора.

Активирующие мутации ERBB1 и ERBB2 в киназном домене вызывают лиганднезависимое увеличение сигнальной активности, резистентность к лечению тирозинкиназными ингибиторами, замедление интернализации и деградации интернализованного рецептора [58, 59]. Небольшие делеции или вставки в Р-петле киназного домена ERBB1, не нарушающие рамку считывания, обнаруживают в 10–13% случаев немелкоклеточного рака легкого. Аналогичные соматические мутации ERBB2 были обнаружены в 5% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), в 3–5% случаев карцином желудочно-кишечного тракта и в менее чем 5% случаев карцином молочной железы [60, 61]. В клетках мультиформной глиобластомы, одной из самых агрессивных опухолей мозга, была обнаружена дупликация киназного домена EGFR, ассоциированная с конститутивной активацией киназы и злокачественным течением заболевания [62].

Аутокринная стимуляция РТК. Экспрессия активирующих мутантов ERBB2 не только усиливает передачу сигнала, но также индуцирует ряд проопухолевых ростовых факторов и меняет микроокружение опухоли [63]. Так, недавно было показано, что экспрессия мутантного ERBB2 в эпителиальных клетках молочной железы активирует аутокринный трансформирующий фактор роста TGF β 1 и лиганды рецептора ERBB1, TGF α и амфирегулин, а также эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [63].

Рассматривая сигнальную сеть, опосредованную рецепторами ERBB, и определяя ее роль в канцерогенезе в целом, необходимо отметить, что, к сожалению, нарушения регуляции этой сложнейшей системы, ведущие к опухолевому процессу, могут происходить на всех ее уровнях [2,46,64]. Действительно, как сами рецепторы, так и большая часть сигнальных белков и адапторов (BRAF, KRAS, HRAS, NRAS) были идентифицированы в качестве онкогенов или их гомологов [65], для них характерны гиперэкспрессия и соматические мутации в опухолевых клетках [48]. Рецепторы ERBB, а также многие

компоненты этого каскада, в первую очередь киназы (киназы BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, Akt, MEK1, PI3K, фосфатаза PTEN, шаперон HSP90), являются диагностическими маркерами и терапевтическими мишенями при опухолевых заболеваниях [27,48,54].

ERBB-онкогены – мишени для терапевтического воздействия. В последнее 10-летие выявлено много новых терапевтических мишеней, принадлежащих к сигнальным каскадам ERBB-рецепторов и играющих важную роль в злокачественном перерождении клеток эпителиального происхождения. Разработан целый ряд ингибиторов киназ как широкого спектра действия, так и узкоспецифичных, воздействующих на белки сигнальной сети ERBB практически на всех уровнях передачи сигнала [66,67]. Однако наибольшие усилия исследователей были сконцентрированы на поиске путей блокирования сигнальной системы ERBB именно на входе сигнала, т.е. на уровне рецепторов.

Основные терапевтические стратегии блокирования сигнальной сети ERBB на уровне рецепторов включают в себя: избирательное блокирование аутокринных лигандов ERBB-рецепторов (TGF α и HB-EGF) с помощью мкАТ [68]; избирательное блокирование ERBB-рецепторов с помощью мкАТ [69]; блокирование аутофосфорилирования и киназной активности ERBB-рецепторов с помощью низкомолекулярных ингибиторов киназ разной степени специфичности [66,67,70]; ингибирование HSP90 с помощью антибиотика гелданамицина для увеличения скорости эндоцитоза и деградации ERBB2 [40]; ингибирование транскрипции генов, кодирующих ERBB-рецепторы [71]; ингибирование так называемых шедаз – ферментов, «сбрывающих» эктодомен ERBB-рецепторов с поверхности раковых клеток [72]. Также все большее внимание привлекают к себе новые «мультиадресные» ингибиторы киназ, блокирующие одновременно разные сигнальные пути.

Как правило, низкомолекулярные ингибиторы РТК характеризуются невысокой специфичностью по отношению к раковым клеткам, высокой токсичностью и развитием лекарственной устойчивости при длительном применении, связанной с активацией нижележащих медиаторов передачи сигнала или активацией обходных сигнальных путей [73,74,75]. Кроме того, эффективность низкомолекулярных ингибиторов РТК зависит от полиморфизма генов ERBB-рецепторов.

Высокая концентрация рецепторов ERBB на поверхности ряда опухолевых клеток по сравнению с базовым уровнем на клетках здоровых тканей, а также их ключевая роль в передаче сигналов позволили использовать эти рецепторы как селективные мишени для мкАТ, специфичных к внеклеточным доменам ERBB. Избирательное воздействие мкАТ на раковые клетки основано на нескольких различных

механизмах, таких как привлечение к опухоли клеток иммунной системы (антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)), прямое нарушение сигнала путем конкурентного связывания с рецептором, нарушение димеризации рецептора, направленная доставка токсинов или других действующих агентов [6,76].

В настоящее время для клинического применения в онкологии принято свыше 25 препаратов мкАТ [77]. Большая часть этих терапевтических мкАТ специфична к рецепторам семейства ERBB. В отличие от низкомолекулярных ингибиторов терапевтические мкАТ гораздо менее токсичны для организма. Кроме того, наряду с применением мкАТ в качестве действующих агентов они широко используются как нацеливающие модули для создания мультифункциональных противораковых соединений [6].

Молекулярные механизмы резистентности к терапевтическим антителам, специфичным по отношению к рецепторам ERBB, и пути ее преодоления. Клинические исследования показали, что только часть пациентов отвечает на терапию с использованием антител, специфичных по отношению к ERBB-рецепторам, даже в том случае, если их опухоли гиперэкспрессируют эти маркеры. Такая невосприимчивость к терапии может быть первичной, приобретенной и механической или кажущейся. Наиболее детально и систематически резистентность изучена в отношении trastuzumab и cetuximab [49,78], однако до сих пор исследователи продолжают выявлять все новые аспекты этой проблемы [70].

Несмотря на значительные различия в функционировании рецепторов ERBB1 и ERBB2, установлен ряд общих механизмов резистентности, возникающих при направленном воздействии на них. Во многих недавних исследованиях у большинства пациентов с первичной резистентностью к анти-ERBB-антителам были обнаружены мутации в генах ERBB-рецепторов и/или в генах эффекторов нижележащих сигнальных путей [64]. Выявление механизмов резистентности к анти-ERBB-антителам – актуальная и очень важная проблема. Установлены основные механизмы резистентности к анти-ERBB-антителам, хотя многое остается еще неясным.

Одним из распространенных механизмов резистентности к анти-ERBB-антителам является активация альтернативных RTK, активирующих те же сигнальные каскады, что и ERBB-рецепторы. Разветвленность и избыточность сигнальных сетей предопределяет в случае блокирования одного вида рецептора возможность переключения сигнала на другие рецепторы, запускающие тот же сигнальный каскад. Так, например, показано, что в trastuzumab-резистентных (но не в trastuzumab-чувствительных) опухолевых клетках рецептор инсулиноподобного фактора роста IGF1R способен взаимодействовать

с рецептором ERBB2, образуя с ним гетеродимеры и индуцируя его фосфорилирование и последующую передачу сигнала [49]. Блокирование IGF1R антителами, специфичными к рецепторам ERBB2, возвращает чувствительность клеток к trastuzumab [49]. Запуск обходных сигнальных каскадов через IGF1R коррелирует также с резистентностью к терапии, направленной на другие RTK, включая EGFR, mTOR [11]. Действительно, показано, что биспецифические антитела, связывающиеся с рецепторами EGFR и IGF1R, оказывают на опухолевые клетки более сильное ингибирующее действие, чем каждое из этих антител по отдельности [74].

Еще один обходной сигнальный путь может активироваться в процессе лечения анти-ERBB1-антителами или низкомолекулярными ингибиторами. Показано, что при блокировании рецептора ERBB1 амплификация Met-онкогена приводит к запуску сигнального пути, обычно активируемого ERBB3. Рецептор с-Met ростового фактора гепатоцитов (hepatocyte growth factor receptor (HGFR)) образует гетеродимеры с ERBB3 и, вовлекая каскадные белки src и PI3K, полностью замещает функцию передачи сигнала заблокированного ERBB1 [15]. Антитела, специфичные к с-Met, восстанавливают восприимчивость опухолевых клеток к анти-ERBB1-терапии [70].

Особое внимание исследователей привлекает вклад рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) в развитие резистентности опухолевых клеток к анти-ERBB-терапии. С одной стороны, причиной резистентности может быть, как и в случае других RTK, активирование обходного сигнального пути Akt/PI3K, опосредованное рецептором VEGFR1 [63,70]. Применение мкАТ, специфичных по отношению к VEGFR1, позволяет восстановить восприимчивость опухолевых клеток к воздействию анти-ERBB-антител [66]. С другой стороны, известно, что ERBB-онкогены в опухолевых клетках вызывают функциональную активацию факторов транскрипции Sp1 и Ap2, которые в свою очередь активируют промотор гена VEGF α . Усиление экспрессии гена VEGF α стимулирует ангиогенез и обеспечивает усиленное кровоснабжение опухоли и ускорение ее роста [63].

Частой причиной резистентности к анти-ERBB-антителам является конститутивная активация медиаторов нижележащих сигнальных путей. Например, активирующие мутации KRAS или PIK3CA ассоциированы с потерей ответа на добавление анти-ERBB1-антител к стандартной химиотерапии. Опухоли, в которых детектируется дикий тип KRAS, чувствительны к действию анти-ERBB1-антител, тогда как мутации в кодонах 12 и 13 экзона 2 гена KRAS приводят к стабилизации функционально активного комплекса RAS–GTP и непрерывной пере-

даче сигнала по RAF-МАРК пути [64]. Поскольку такие опухоли полностью невосприимчивы к действию анти-ERBB1-антител, необходимо проводить тщательный отбор пациентов перед назначением курса лечения указанными мкАТ [70].

Повышенная экспрессия генов лигандов ERBB-рецептора, являющегося мишенью терапевтического антитела, также может приводить к усилению передачи сигнала и невосприимчивости к терапевтическим антителам. Резистентность к trastuzumab может возникать, например, при гиперэкспрессии в опухолевых клетках природного лиганда ERBB1, трансформирующего фактора роста α (TGF α) [49]. Показано, что эффективность терапии анти-EGFR-и анти-VEGFR-антителами снижается в условиях гипоксии за счет повышенной экспрессии генов таких проангиогенных факторов, как FGF и PDGF β , которые могут рестимулировать ангиогенез опухоли VEGF-независимым образом [63].

Еще одной причиной резистентности опухолевых клеток является нарушение образования функциональных димеров ERBB-рецепторов. Недавно было обнаружено, что гиперэкспрессия EGFR и повышение тирозинкиназной активности в резистентных к cetuximab клетках приводит к активации HER2/neu и HER3 и запуску сигнальных каскадов посредством гетеродимера HER2/neu/HER3 [55]. Таким образом, именно лишенный киназной активности HER3 играет важную роль в возникновении резистентности опухолей к антителам, направленным на EGFR или HER2.

Резистентность к лечению ингибиторами RTK (как низкомолекулярными, так и специфическими антителами) возникает также вследствие генетической нестабильности опухолевых клеток и возникновения специфических мутаций в ERBB-рецепторах, обуславливающих их конститутивную тирозинкиназную активность. Одной из наиболее распространенных мутаций, обнаруженных в 50% случаев приобретенной резистентности [64], является мутация EGFR T790M. Эта мутация приводит к значительному увеличению аффинности связывания АТФ рецептором и к полной резистентности к АТФ-конкурентным низкомолекулярным ингибиторам.

Обширные делеции внеклеточного домена EGFR и HER2/neu также могут быть причиной резистентности к терапевтическому воздействию. Вариант III EGFR (EGFRvIII) содержит делецию в рамке считывания экзонов 2–7 (6–273 а.о.) внеклеточного домена, что приводит к лиганднезависимой конститутивной активации этого рецептора [64]. Эта мутация не характерна для нормальных тканей, но обнаружена в 40% глиобластом, а также при других видах опухолей. Наличие такой делеции приводит к устойчивости к терапевтическому антителу cetuximab, несмотря на сохранение способности антитела свя-

зываться со своим эпитопом в домене III. Нейтрализовать рецептор EGFRvIII позволяет специально разработанное антитело mAb-h806, специфичное по отношению к этой форме EGFR [78].

Еще более протяженная делеция обнаружена в случае рецептора HER2/neu (ERBB2). Эта изоформа p95HER2 лишена внеклеточного домена, который обуславливает аутоингибирование RTK, и поэтому представляет собой конститутивно активную киназу и мощный онкоген, невосприимчивый к терапевтическим антителам [44]. В ранних исследованиях было обнаружено, что полноразмерный рецептор ERBB2 в опухолевой клетке подвержен протеолитическому расщеплению металлопротеазами (шедазами) [47]. Терапевтическое антитело trastuzumab ингибирует этот процесс [77]. В более поздних работах было показано, что причиной появления изоформы p95HER2 может быть также альтернативная транскрипция HER2 [49]. Относительный вклад этих двух механизмов пока неизвестен. Резистентность к trastuzumab может возникать также в результате повышения стабильности ERBB2-рецептора при взаимодействии с шапероном HSP90 [40,41]. На модели trastuzumab-резистентных p95-HER2-гиперэкспрессирующих опухолей показано, что длительное введение *in vivo* ингибиторов HSP90, например антибиотика гелданамицина, приводит к устойчивому снижению экспрессии ERBB2 и его усеченной формы p95-HER2 и ингибированию активации Akt с последующей индукцией апоптоза [41].

В ряде случаев резистентность к терапевтическим антителам имеет скорее не молекулярную, а механическую природу. Не всегда ERBB-онкогены легко доступны для нацеленных на них терапевтических антител. Так в солидных опухолях экстрацеллюлярный матрикс затрудняет диффузию терапевтических антител и маскирует их рецепторные мишени. На модельных опухолях с гиперэкспрессией онко-маркера HER2/neu было показано, что внутриопухолевая экспрессия пептидного гормона релаксина приводит к деградации белков экстрацеллюлярного матрикса и в результате способствует улучшению терапевтического эффекта trastuzumab [48].

В последние 10–15 лет оптимизм исследователей в отношении применения моноклональных антител для терапии рака не раз сменялся пессимистическими настроениями. Чрезвычайную изменчивость опухолевых клеток и их способность каждый раз избегать воздействия нового разработанного соединения (антитела, ингибитора киназ) можно сравнить только со способностью патогенных микроорганизмов вырабатывать новые механизмы защиты от антибиотиков. В настоящее время моноклональные противоопухолевые антитела не являются средством для излечения рака, а их применение способно продлить жизнь больного лишь на несколько месяцев, но

не на годы. Несмотря на это, можно сделать вывод, что исследователи, уже пройдя сложный начальный этап создания мкАТ и применения их в клинике, снова стоят в начале большого пути по разработке нового поколения противоопухолевых соединений на основе моноклональных антител (в том числе, специфичных по отношению к ERBB-рецепторам).

Действительно, после многих лет упорного труда многочисленных групп исследователей подробно изучена сигнальная сеть, активируемая ERBB-рецепторами, выявлены молекулярные механизмы опухолевого перерождения, установлены молекулярные механизмы воздействия мкАТ на опухолевые клетки, изучены причины резистентности опухолей к терапевтическому воздействию, в том числе связанные с особенностями (генотипа) каждого отдельного пациента.

В результате стало ясно, что стратегическими направлениями в терапии рака становятся определение индивидуального молекулярного профиля заболевания каждого конкретного пациента [77] и интегральный подход к воздействию на опухоли [74]. И в том, и в другом случае моноклональные антитела, специфичные к опухолевым маркерам, по-прежнему являются основой создаваемых соединений для диагностики, таргетной терапии и мониторинга хода лечения, а также являются важным компонентом терапевтического регламента при комплексном лечении многих видов опухолевых заболеваний. Очевидно, что развитие этих подходов требует дальнейших фундаментальных исследований молекулярных механизмов канцерогенеза, поиска новых диагностических маркеров и терапевтических мишеней, разработок лекарственных агентов и оптимизации их доставки.

В последнее десятилетие наблюдается большой прогресс в инженерии антител с заданными свойствами. Новым развивающимся направлением являются технологии, позволяющие управлять функциями константного домена антител [77]. Наряду с этим проводится широкомасштабный скрининг противоопухолевых антител в целях обнаружения новых предсказуемо эффективных мишеней для терапевтических антител, предназначенных для лечения солидных опухолей. Развитие нанотехнологий, в частности разработка наночастиц различной природы, позволило сформулировать новый подход в медицине – тераностику, т.е. объединение в одной наноконструкции функций, необходимых для диагностики заболевания, терапии и мониторинга хода лечения. И тут антитела являются одним из основных компонентов, обеспечивающих точное нацеливание многофункциональной конструкции на патогенные ткани.

В настоящее время фундаментальные исследования невосприимчивости к лечению анти-

ERBB-антителами претерпевают новый взлет [77]. Выяснение тонких молекулярных механизмов и идентификация общих медиаторов резистентности к анти-ERBB-антителам позволит более эффективно использовать все аспекты множественного воздействия этих мультифункциональных молекул на опухолевую клетку и организм больного. Терапевтический потенциал моноклональных антител к ERBB-онкогенам еще далеко не исчерпан и, безусловно, будет играть важную роль в персонализированной медицине XXI века.

Ключевые слова: EGFR, рецептор тирозинкиназы, сигнальные каскады

ЛИТЕРАТУРА

1. Lemmon M., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases.// *Cell*, 2010, v.141, p.1117–1134.
2. Amit I., Wides R., Yarden Y. Evolvable signaling networks of receptor tyrosine kinases: relevance of robustness to malignancy and to cancer therapy.// *Mol. Syst. Biol.*, 2007, v.3, p.151.
3. Severin E., Savvateeva M. Molecular and physiological mechanisms of membrane receptor systems functioning.// *Acta Naturae*, 2011, v.3, p.20–29.
4. Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level.// *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2006, v.7, p.505–516.
5. Deyev S., Lebedenko E. Multivalency: the hallmark of antibodies used for optimization of tumor targeting by design.// *BioEssays*, 2008, v.30, p.904–918.
6. Deyev S., Lebedenko E. Modern Technologies for Creating Synthetic Antibodies for Clinical application.// *Acta Naturae*, 2009, v.1, p.32–50.
7. Reichert J.M., Valge-Archer V.E. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics.// *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2007, v.6, p.349–356.
8. Wilson K., Gilmore J., Foley J., Lemmon M., Riese D. 2nd. Functional selectivity of EGF family peptide growth factors: implications for cancer.// *Pharmacol. Ther.*, 2009, v.122, p.1–8.
9. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor.// *J. Biol. Chem.*, 1990, v.265, p.7709–7712.
10. Lemmon M. Ligand-induced ErbB receptor dimerization.// *Exp. Cell Res.*, 2009, v.315, p.638–648.
11. Bae J., Schlessinger J. Asymmetric tyrosine kinase arrangements in activation or autophosphorylation of receptor tyrosine kinases.// *Mol. Cells*, 2010, v.29, p.443–448.
12. Jura N., Endres N., Engel K., Deindl S., Das R., Lamers M., Wemmer D., Zhang X., Kuriyan J. Mechanism for activation of the EGF receptor catalytic domain by the juxtamembrane segment.// *Cell*, 2009, v.137, p.1293–1307.
13. Citri A., Gan J., Mosseson J., Vereb G., Szollosi J., Yarden Y. Hsp90 restrains ErbB-2/HER2 signalling by limiting heterodimer formation.// *EMBO Rep.*, 2004, v.5, p.1165–1170.
14. Pawson T. Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems.// *Cell*, 2004, v.116, p.191–203.
15. Schulze W., Deng L., Mann M. Phosphotyrosine interactome of the ErbB-receptor kinase family.// *Mol. Syst. Biol.*, 2005, v.1, p.2005–2008.
16. Kaushansky A., Gordus A., Budnik B., Lane W., Rush J., MacBeath G. System-wide investigation of ErbB4 reveals 19 sites of Tyr phosphorylation that are unusually selective in their recruitment properties.// *Chem. Biol.*, 2008, v.15, p.808–817.
17. Miettinen P., Berger J., Meneses J., Phung Y., Pedersen R.A.,

- Werb Z., Derynck R. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor.// *Nature*, 1995, v.376, p.337–341.
18. Engelman J., Janne P., Mermel C., Pearlberg J., Mukohara T., Fleet C., Cichowski K., Johnson B.E., Cantley, L.C. ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, v.102, p.3788–3793.
 19. Berger M., Mendrola J., Lemmon M.A. ErbB3/HER3 does not homodimerize upon neuregulin binding at the cell surface.// *FEBS Lett.*, 2004, v.569, p.332–336.
 20. Jones R., Gordus A., Krall J., MacBeath G. A quantitative protein interaction network for the ErbB receptors using protein microarrays.// *Nature*, 2006, v. 439, p.168–174.
 21. Austin C., De Maziere A., Pisacane P., van Dijk S.M., Eigenbrot C., Sliwkowski M., Klumperman J., Scheller R. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin.// *Mol. Biol. Cell*, 2004, v.15, p.5268–5282.
 22. Wallasch C., Weiss F., Niederfellner G., Jallal B., Issing W., Ullrich A. Heregulin-dependent regulation of HER2/neu oncogenic signaling by heterodimerization with HER3.// *EMBO J.*, 1996, v.14, p.4267–4275.
 23. Kane L., Weiss A. The PI-3 kinase/Akt pathway and T cell activation: pleiotropic pathways downstream of PIP3.// *Immunol. Rev.*, 2003, v.192, p.7–20.
 24. Красильников М.А. Сигнальные пути, регулируемые фосфотидилинозит-3-киназой, и их значение для роста, выживаемости и злокачественной трансформации клеток.// *Биохимия*, 2000, v.65, p.68–78.
 25. Cantley L. The phosphoinositide 3-kinase pathway.// *Science*, 2002, v.296, p.1655–1657.
 26. Los M., Maddika S., Erb B., Schulze-Osthoff K. Switching Akt: from survival signaling to deadly response.// *BioEssays*, 2009, v.31, p.492–495.
 27. Wang Y., Kristensen G.B., Helland A., Nesland J.M., Borresen-Dale, A., Holm R. Protein expression and prognostic value of genes in the erb-b signaling pathway in advanced ovarian carcinomas.// *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005, v.124, p.392–401.
 28. Subramaniam S., Unsicker K. Extracellular signal-regulated kinase as an inducer of non-apoptotic neuronal death. // *Neuroscience*, 2006, v.138, p.1055–1065.
 29. Heasley L., Han S.Y. JNK regulation of oncogenesis.// *Mol. Cells*, 2006, v.21, p.167–173.
 30. Bustelo X. Regulatory and signaling properties of the Vav family.// *Mol. Cell. Biol.*, 2000, v.20, p.1461–1477.
 31. Das M., Jiang F., Sluss H., Zhang C., Shokat K., Flavell R., Davis R. Suppression of p53-dependent senescence by the JNK signal transduction pathway.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, v.104, p.15759–15764.
 32. Ni C., Murphy M., Golde T, Carpenter G. gamma -Secretase cleavage and nuclear localization of ErbB-4 receptor tyrosine kinase.// *Science*, 2001, v.294, p.2179–2181.
 33. Orth J., Krueger E., Weller S., McNiven M. A novel endocytic mechanism of epidermal growth factor receptor sequestration and internalization.// *Cancer Res.*, 2006, v.66, p.3603–3610.
 34. Hsu S., Hung M. Characterization of a novel tripartite nuclear localization sequence in the EGFR family.// *J. Biol. Chem.*, 2007, v.282, p.10432–10440.
 35. Abella J.V., Park M. Breakdown of endocytosis in the oncogenic activation of receptor tyrosine kinases.// *Am. J. Physiol. Endoc. M.*, 2009, v.296, p.973–984.
 36. Haglund K., Sigismund S., Polo S., Szymkiewicz I., Di Fiore P.P., Dikic I. Multiple monoubiquitination of RTKs is sufficient for their endocytosis and degradation.// *Nat. Cell Biol.*, 2003, v.5, p.461–466.
 37. Huang F., Kirkpatrick D., Jiang X., Gygi S., Sorkin A. Differential regulation of EGF receptor internalization and degradation by multiubiquitination within the kinase domain.// *Mol. Cell*, 2006, v.21, p.737–748.
 38. Wiley H. Trafficking of the ErbB receptors and its influence on signaling.// *Exp. Cell Res.*, 2003, v.284, p.78–88.
 39. Sorkin A., Goh L. Endocytosis and intracellular trafficking of ErbBs.// *Exp. Cell. Res.*, 2008, v.314, p.3093–3106.
 40. Citri A., Kochupurakkal B., Yarden Y. The achilles heel of ErbB-2/HER2: regulation by the Hsp90 chaperone machine and potential for pharmacological intervention.// *Cell.Cycle*, 2003, v.3, p.51–60.
 41. Xu W., Yuan X., Beebe K., Xiang Z., Neckers L. Loss of Hsp90 association up-regulates Src-dependent ErbB2 activity.// *Mol. Cell. Biol.*, 2007, v.27, p.220–228.
 42. Peng X., Guo X., Borkan S.C., Bharti A., Kuramochi Y., Calderwood S., Sawyer D.B. Heat shock protein 90 stabilization of ErbB2 expression is disrupted by ATP depletion in myocytes.// *J. Biol.Chem.*, 2005, v.280, p.13148–13152.
 43. Zuo, T., Wang, L., Morrison, C., et. al. FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene.// *Cell*, 2007, v.129, p.1275–1286.
 44. Hsu M., Chang H., Hung, W. HER-2/neu represses the metastasis suppressor RECK via ERK and Sp transcription factors to promote cell invasion.// *J. Biol.Chem.*, 2006, v.281, p.4718–4725.
 45. Das P., Thor A., Edgerton S., Barry S., Chen D., Jones F. Reactivation of epigenetically silenced HER4/ERBB4 results in apoptosis of breast tumor cells.// *Oncogene*, 2010, v.29, p.5214–5219.
 46. Ellsworth R., Ellsworth D., Patney H., Deyarmin B., Love B., Hooke J., Shriver C. Amplification of HER2 is a marker for global genomic instability.// *BMC Cancer*, 2008, v.8, p.297.
 47. Slamon D., Godolphin W., Jones L., Holt J., Wong S., Keith D., Levin W., Stuart S., Udove J., Ullrich A., Press M. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer.// *Science*, 1989, v.244, p.707–712.
 48. Perou C., Sorlie T., Eisen M.et al. Molecular portraits of human breast tumours.// *Nature*, 2000, v.406, p.747–752.
 49. Harbeck N., Pegram M., Ruschoff J., Mobus V. Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer: The HER2/neu Oncogene.// *Breast Care (Basel)*, 2010, v.5, p.3–7.
 50. Reis-Filho J., Pinheiro C., Lambros M. et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas.// *J. Pathol.*, 2006, v.209, p.445–453.
 51. Knosel T., Schluns K., Stein U., Schwabe H., Schlag P., Dietel M., Petersen I. Chromosomal alterations during lymphatic and liver metastasis formation of colorectal cancer.// *Neoplasia*,

- 2004, v.6, p.23–28.
52. Zhang Z., Stiegler A., Boggon T., Kobayashi S., Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology.// *Oncotarget*, 2010, v.1, p.497–514.
 53. Dawson S., Provenzano E., Caldas C. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications.// *Eur.J. Cancer*, 2009, v.45, p.27–40.
 54. Moelans C., de Weger R., Monsuur H., Vijzelaar R., van Diest P.J. Molecular profiling of invasive breast cancer by multiplex ligation-dependent probe amplification-based copy number analysis of tumor suppressor and oncogenes.// *Mod. Pathol.*, 2010, v.23, p.1029–1039.
 55. Sassen A., Rochon J., Wild P., Hartmann A., Hofstaedter F., Schwarz S., Brockhoff, G. Cytogenetic analysis of HER1/EGFR, HER2, HER3 and HER4 in 278 breast cancer patients.// *Breast Cancer Res.*, 2008, v.10, R2.
 56. Sithanandam G., Anderson L.M. The ERBB3 receptor in cancer and cancer gene therapy.// *Cancer Gene Ther.*, 2008, v.15, p.413–448.
 57. Pedersen M., Meltorn M., Damstrup L., Poulsen H. Targeting multiple kinase pathways: a change in paradigm.// *Ann. Oncology*, 2001, v.12, p.745–760.
 58. Sharma S., Bell D.W., Settleman J., Haber D. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.// *Nat. Rev. Cancer*, 2007, v.8, p.169–181.
 59. Wang S., Narasanna A., Perez-Torres M. et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors.// *Cancer Cell*, 2006, v.10, p.25–38.
 60. Lee J., Soung Y., Seo S.H. et al. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas.// *Clin. Cancer Res.*, 2006, v.12, p.57–61.
 61. Stephens P., Hunter C., Bignell G. et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours.// *Nature*, 2004, v.431, p.525–526.
 62. Ozer B., Wiepz G., Bertics P. Activity and cellular localization of an oncogenic glioblastoma multiforme-associated EGF receptor mutant possessing a duplicated kinase domain.// *Oncogene*, 2010, v.29, p.855–864.
 63. Wang S., Yu Y., Criswel T., Debusk L., Lin P., Zent R., Johnson D., Ren X., Arteaga C. Oncogenic mutations regulate tumor microenvironment through induction of growth factors and angiogenic mediators.// *Oncogene*, 2010, v.29, p.3335–3348.
 64. Riese D., 2nd Gallo R. Settleman J. Mutational activation of ErbB family receptor tyrosine kinases: insights into mechanisms of signal transduction and tumorigenesis.// *BioEssays*, 2007, v.29, p.558–565.
 65. Kolch W. Ras/Raf signalling and emerging pharmacotherapeutic targets.// *Expert Opin. Pharmacother.*, 2002, v.3, p.709–718.
 66. Zhang J., Yang P., Gray N. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors.// *Nat. Rev. Cancer*, 2009, v.9, p.28–39.
 67. Duckett D., Cameron M.D. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment.// *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2010, v.6, p.1175–1193.
 68. Lindzen M., Lavi S., Leitner O., Yarden Y. Tailored cancer immunotherapy using combinations of chemotherapy and a mixture of antibodies against EGF-receptor ligands.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, v.107, p.12559–12563.
 69. Martinelli E., De Palma R., Orditura M., De Vita F., Ciardiello F. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer therapy.// *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, v.158, p.1–9.
 70. Imyanitov E., Moiseyenko V. Drug therapy for hereditary cancers.// *Hered. Cancer Clin. Pract.*, 2011, v.9, p.5–21.
 71. Bivona T., Hieronymus H., Parker J. et al. FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR.// *Nature*, 2011, v.471, p.523–526.
 72. Dempsey P., Garton K., Raines E. Emerging roles of TACE as a key protease in ErbB ligand shedding.// *Interv.*, v.2, p.136–141.
 73. Zeineldin R., Muller C., Stack M.S., Hudson L. Targeting the EGF receptor for ovarian cancer therapy.// *J. Oncol.*, 2010, 414676.
 74. Gossage L., Eisen T. Targeting multiple kinase pathways: a change in paradigm.// *Clin. Cancer Res.*, 2010, v.16, p.1973–1978.
 75. Yun C., Mengwasser K., Toms A. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, v.12, p.2070–2075.
 76. Gaborit N., Larbouret C., Vallaghe J., et al. Time-resolved fluorescence resonance energy transfer (TR-FRET) to analyze the disruption of EGFR/HER2 dimers: a new method to evaluate the efficiency of targeted therapy using monoclonal antibodies.// *J. Biol. Chem.*, 2011, v.286, p.11337–11345.
 77. Reichert J. Antibody-based therapeutics to watch in 2011.// *MAbs*, 2011, v.3, p.76–99.

ЭВОЛЮЦИЯ КРИТЕРИЕВ И РАЗВИТИЕ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЛИМФОМ

М.К.Мамедов, И.М.Мусаев
Национальный центр онкологии, г.Баку

EVOLUTION OF CRITERIA AND DEVELOPMENT OF APPROACHES TO CARRYING OUT OF MODERN CLINICAL-BIOLOGICAL LYMPHOMAS CLASSIFICATION

M.Mamedov, I.Musayev
National center of oncology, Baku

The review contains brief information about development of our knowledge of lymphoma's nature and evolution of principles and approaches to construction of lymphoma classification carried out during XX century. In the same time the authors paid special attention to new lymphomas classification development at first decade of XXI century and based on results of modern immunohisto-chemical and molecular-genetic researches. The special attention is accented on practical application of new classification for verification different types of lymphomas.

Лимфомы (ЛФ), как злокачественные опухоли (ЗО), возникновение которых предопределяет развитие нескольких тяжелых онкологических заболеваний человека, по распространенности и по «вкладу» в показатели смертности от онкологических заболеваний, уступают многим другим ЗО. Вместе с тем, они относятся к тем немногим формам ЗО, смертность от которых в последние четверть века не обнаруживает тенденции к снижению и лечение которых все еще не может считаться достаточно эффективным. Эти обстоятельства не оставляют каких-либо сомнений в том, что проблемы не только совершенствования лечения, но и точной диагностики этих заболеваний своей актуальности не утратили и сегодня [1].

Необходимо особо подчеркнуть, что в настоящее время не только лечение, но и диагностика ЛФ представляют одну из наиболее наукоемких областей не только гематологии, но и современной онкологии. Так, еще в недалеком прошлом их диагностика ограничивалась рутинным гистологическим исследованием препаратов тканей из очагов поражения, которое позволяло, с одной стороны, отличить ЛФ от метастазов других ЗО и воспалительно-гиперпластических процессов, а с другой стороны, определить тип этой ЛФ - решив эти вопросы, врач мог назначить пациенту лучевое лечение или одну из программ химиотерапии [2].

И хотя сформировавшиеся в XX в принципы нозологической диагностики ЛФ остались неизменными, прежние подходы к лечению ЛФ ныне считаются недостаточно эффективными. Сегодня, когда в лечении ЛФ применяются десятки современных

препаратов, а индивидуализация тактики их лечения приобретает все большее значение, диагноз ЛФ считается полным лишь при наличии результатов современных иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований [3].

Значение результатов этих исследований состоит в том, что их комплекс, выступают в качестве набора своеобразных критериев, наличие которого позволяет: 1) разделить ЛФ на несколько групп, в зависимости от степени их агрессивности и 2) а priori оценить степень потенциальной прогрессивности ЗО каждой из этих групп. Иначе говоря, эти критерии могут играть роль неких предикторов, на основе которых становятся возможными: 1) выбор рациональной стратегии каузальной и патогенетической терапии ЛФ и 2) оценка перспективности лечения этих ЛФ [4].

И именно в силу важности этих критериев современная характеристика ЛФ считается полной лишь в случаях, когда определены их не только структурно-морфологические, но и иммунологические и генетические параметры. Неудивительно, что современные классификации ЛФ, кроме традиционных цитогистологических характеристик этих ЗО, содержат информацию об их важнейших иммунологических и генетических свойствах. Последнее закономерно ведет к увеличению не только числа различных типов ЛФ и критериев их выделения, но и усложнению структуры их классификации. Поэтому современные классификации ЛФ отличаются от классификаций, созданных несколько десятилетий назад, большим типом выделенных ЛФ и

более детальным описанием этих ЗО [5].

С учетом исключительно важного значения классификации в постановке точного диагноза ЛФ и составлении исчерпывающей характеристики этих ЗО, мы вновь вернулись к вопросу об особенностях развития подходов к разработке классификаций ЛФ и основных принципах построения современной классификации этих ЗО, обеспечивающей постановку верного диагноза, на основе которого возможна реализация современных подходов к рациональной терапии ЛФ.

Хотя термин «лимфома», ныне используемый для обозначения совокупности всех морфологически гетерогенных нелейкемических ЗО гемопоэтического и лимфоидного гистогенеза, был предложен выдающимся немецким хирургом Т.Бильротом еще в 1881 г, современная номенклатура этих опухолей сформировалась далеко не сразу.

Учитывая это обстоятельство, рассмотрению основного предмета обзора, а именно, краткой характеристике особенностей развития и совершенствования классификаций лимфом, мы отметили основные этапы формирования взглядов на природу таких ЗО. Именно поэтому ниже мы приводим и краткую терминологическую характеристику как самих лимфом, как ЗО, так и обусловленных ими заболеваний.

Как известно, первая в хронологическом отношении ЗО из этой группы была описана английским морфологом Т.Ходжкиным еще в 1832 г - в 1865 г обусловленное ею заболевание англичанин С.Уилкс назвал «болезнью Ходжкина». И хотя ее нозологическая самостоятельность оставалась не доказанной (Ю.Конгейм считал ее вариантом псевдолейкемии), в 1865 г французский врач А.Труссо предложил первую классификацию клинических форм этой болезни.

В 1890 г С.Я.Березовский обнаружил гигантские клетки, характерные для болезни Ходжкина и предположил, что болезнь имеет опухолевую природу. В конце 90-х гг XIX в венские врачи Р.Пальтауф и К.Штернберг (который, как и Березовский, а позднее и Дороти Рид, описал клетки, характерные для этой болезни) предложили назвать ее «лимфогранулематозом» - с 1904 г это название стало широко использоваться в клиниках Германии, Австрии и ряда других стран вплоть до конца 70-х гг XX в [6].

Тем временем, в 1863 г Р.Вирхов описал другую разновидность ЗО лимфоидного гистогенеза и назвал ее «лимфосаркомой». Уже в 1892 г А.Дрешфельд описал основные клинические отличия болезни Ходжкина и лимфосаркомы.

В 1928 г К.Оберлинг описал ретикулярно клеточные ЗО и назвал их «ретикулосаркомой», однако, позднее было доказано, что последняя лишь один из вариантов лимфосаркомы. В дальнейшем были описаны и другие варианты лимфосаркомы,

каждый из которых рассматривался как самостоятельное заболевание. В итоге к концу первой трети XX в стало очевидным, что «лимфосаркома» представлена группой ЗО, различающихся по вполне определенным морфологическим, клиническим и даже прогностическим особенностям [5].

Говоря о формировании современной терминологии лимфом, надо отметить, что многие десятилетия (почти до начала последней трети XX в) основу научной номенклатуры соответствующих ЗО и заболеваний составляли термины «болезнь Ходжкина», «лимфогранулематоз» и «лимфосаркома».

Учитывая гистогенетическое, а в определенной степени и клиничко-патогенетическое сходство болезни Ходжкина и лимфосаркомы в 1918 г Й.Орт предложил объединить их под общим названием «злокачественные ЛФ» и включил их в группу «гемобластозов».

Однако термин «ЛФ» закрепился в вокабуляре врачей лишь Англии и США, а термин «гемобластозы» со временем стал использоваться для объединения всех лимфопролиферативных и опухолевых заболеваний кроветворной системы, включая и лейкозы [7].

Наконец в 1963 г французы Жорж Матэ и Анри Семан, исходя из мезенхимального гистогенеза гемопоэтических тканей, предложили все неопластические заболевания кроветворной ткани (кроме болезни Ходжкина), объединить в группу «гематосарком». В основу этого предложения легли, с одной стороны, отсутствие абсолютного отличия лейкозов от лимфосарком, а с другой стороны, существование связи между ними, проявлявшейся в форме развития промежуточных состояний и в случаях их взаимной трансформации [8].

Вместе с тем, ощущалась целесообразность более четкого разделения лимфосарком и лейкозов. Это стало возможным лишь благодаря появлению в среде англо-американских врачей такой терминологической формы, как «неходжкинские лимфомы» (НХЛ), объединившей все типы лимфосарком и противопоставившей их опухолям, характерным для болезни Ходжкина, за которыми прочно закрепилось название «ходжкинские лимфомы» (ХЛ) [5].

Применение терминов НХЛ и ХЛ расширилось в 70-е гг XX в и, особенно с 1979-1982 гг, когда завершалась разработка Международной «рабочей формулы» ЛФ - International working formulation, в которой эти термины обрели международный статус. Именно они были включены и в Международную классификацию болезней (1990) [9], а в дальнейшем использовались и в других классификациях ЛФ [10].

Итак, к концу первой трети XX в стало ясным, что не только НХЛ, но и ХЛ представлены гетерогенными в анатомически-патоморфологическом отношении ЗО, возникающими из разных типов клеток лимфоидной ткани и имеющими определенные клиниче-

ские особенности.

К этому времени на основе результатов гистологического изучения срезов ткани этих ЗО были продемонстрировано существование нескольких различных клинико-гематологических вариантов таких ЗО и, в частности: 1) нодальных (с преимущественным поражением лимфатических узлов разной локализации); 2) первично экстранодальных и 3) диссеминированных (или лейкемическими). Эти результаты позволили определить вид ЗО, характер их роста (диффузный или нодулярный) и осуществить их дифференцирование от ЗО иного гистогенеза и воспалительных и реактивно-гиперпластических процессов.

Именно эти результаты послужили предтечей для попыток разработать морфологическую классификацию ЛФ - первыми из них стали гистологические классификации ХЛ - классификация К.Циглера (1927) и классификация К.Терплана и М.Мительбаха, отражавшие ограниченность представлений того времени о природе этой ЛФ [1].

Заметной вехой в развитии представлений о ЛФ стало появление в 1942 г гистологической классификации НХЛ, разработанной американцами Э.Гэллом и Т.Мэллори, которые на основе результатов гистологического изучения материала и анализе клинических более, чем 600 больных ЛФ, попытались соотнести морфологические особенности НХЛ (и ХЛ, рассмотренной как отдельный тип ЛФ) с особенностями их течения и вариантами прогноза. Классификация Гэлла-Мэллори применялась в США вплоть до середины 50-х прошлого века.

Вместе с тем, в дальнейшем на протяжении более 30 лет развитие классификаций ХЛ и НХЛ происходило по разным путям, что побудило нас в связи с этим дать определенные пояснения, которые мы начнем с рассмотрения классификаций ХЛ.

Считается, что развитие морфолого-клинической классификации ХЛ началось в 1944 г, когда была опубликована классификация ХЛ, предложенная американцами Г.Джексоном и Ф.Паркером.

Будучи классификацией ХЛ, она не рассматривала другие типы ЛФ и представляла собой дальнейшее развитие уже упоминавшихся выше классификаций Циглера и Терплана-Мительбаха. В ней выделялись 3 формы ХЛ: 1) парагранулема с более доброкачественным течением; 2) гранулема с удовлетворительным прогнозом и 3) саркома с более злокачественным течением. Заметим, что существование этих форм ХЛ в последующем подтвердилось (хотя их названия изменились), а 4-я форма ХЛ - псевдофолликулярно-склеротическая, была описана лишь в 1956 г Г.Сметана и Б.Кохеном [5].

В 1963 г Р.Люк и Дж.Батлер в США разработали и в 1966 г опубликовали новую классификацию ХЛ, включавшую 6 морфологических форм этой ЛФ. Однако в 1965 г на конгрессе в г.Райе (Франция) эта

классификация была упрощена и число гистологических вариантов ХЛ было уменьшено до 4.

Необходимо подчеркнуть, что в этой классификации все морфологические типы ХЛ были расположены в ряд в порядке ухудшения прогноза (лимфоцитарное преобладание - нодулярный склероз - смешанно-клеточный тип - лимфоцитарное истощение) подвержены изменениям во времени и при прогрессировании трансформируются чаще в направлении от лимфогистиоцитарного к лимфоидному истощению.

Последующие клинико-морфологические исследования показали, что классификация, принятая в г.Райе, коррелирует с течением заболевания и полезна для клинической практики [1]. Поэтому принципы этой классификации ХЛ были использованы и последующих классификациях этого заболевания.

И, наконец, сложившееся единодушное мнение о том, что ХЛ является системным заболеванием, значительно затрудняло решение вопроса о принципиальной возможности определения места возникновения неопластического процесса (первичного опухолевого очага).

Это обстоятельство препятствовало рациональному использованию в отношении ХЛ тех принципов и категорий, которые в свое время были положены в основу Международной TNM-классификации ЗО. Поэтому в 1971 г в г.Энн-Эрбор (США) ведущими экспертами были разработаны и приняты критерии, позволяющие выделять и четко различать 4 клинические стадии (т.е. степени распространенности процесса) ХЛ. Именно эти критерии клинического стадирования и ныне широко используются во всем мире [6].

Завершая характеристику первого, довольно продолжительного периода развития классификации ХЛ, отметим, что начиная с 1976 г, когда эксперты ВОЗ разработали первый вариант общей классификации гемобластозов (см. ниже), ХЛ стала включаться во все классификации на правах лишь одной из рубрик [11].

Переходя к развитию классификаций НХЛ, заметим, что первым теоретически важным шагом в этом направлении явилось появление в 1956 г классификации американца Генри Рапопорта, явившейся дальнейшим развитием классификации Гэлла-Мэллори.

Эта классификация основывалась на описательных морфологических признаках ЛФ, но в ней принимался во внимание характер опухолевого роста - в зависимости от последнего все НХЛ были разделены на 2 структурных типа: 1) нодулярные ЛФ и 2) диффузные ЛФ. При этом отмечалось, что для нодулярных НХЛ характерен более благоприятный прогноз, тогда как диффузные НХЛ отличаются менее благоприятным прогнозом.

При этом, среди диффузных НХЛ выделялись

нодальные (возникающие в тканях лимфоузлов, миндалин, селезенки, глоточного кольца Вальдейера, аппендикса или тимуса) и экстранодальные НХЛ (изначально исходящие из лимфоидных элементов внутренних органов: желудок, кишечник и др. или костный мозг). Кроме того, учитывалось отсутствие или наличие фиброза (его наличие рассматривалось как показатель более благоприятного прогноза).

Во втором пересмотре этой классификации в 1966 г. было отмечено, что каждый из 2-х типов НХЛ, в зависимости от клеточного состава, может быть лимфоцитарным, гистиоцитарным и смешанным. И хотя она, хотя и основывалась на гистологической и цитологической характеристике лимфоидных клеток, и носила, преимущественно, описательный характер, оказалась доступной для использования клиницистами и применялась вплоть до конца 70-х гг XX в [5].

Здесь же отметим, что в начале 70-х гг прошлого века свое решение нашли вопрос об унификации подходов к определению степени распространенности НХЛ - было принято решение о том, что с этой целью следует использовать критерии, которые были приняты на конференции в г.Энн-Эрборе (1971) и рекомендованы для клинического стадирования ХЛ.

К этому моменту в представлениях о природе ЛФ произошли серьезные изменения, обусловленные революционными открытиями в биологии клеток и, в первую очередь, в клеточной иммунологии.

Оказалось, что лимфоциты, ранее считавшиеся конечной стадией дифференцировки лимфоидных клеток, под действием антигенов и митогенов могут превращаться в крупные клетки, способные к пролиферации. Были обнаружены разные линии лимфоцитов, которые не отличаясь по цитоморфологическим признакам, имели различные пути созревания и функциональные свойства. Так, в 1969 г англичанин Айвен Ройт описал Т- и В-лимфоциты, а в 1975 г американец Ричард Херберман доказал существование НК-клеток, названных «естественными киллерными клетками» (ЕКК) [12].

В начале 70-х гг стало очевидным, что клетки ЛФ, подобно их нормальным аналогам, принадлежат к определенным субпопуляциям лимфоцитов и имеют на своих мембранах соответствующие гистогенетические маркеры (рецепторы), выявление которых позволяет идентифицировать линейную принадлежность и уровень дифференцировки неопластически трансформированных лимфоидных клеток.

Эти открытия способствовали переосмыслению представлений о природе ЛФ и привели к пересмотру подхода к их классификации. Отметим, что именно в тот период и почти одновременно появились несколько новых вариантов такой классификации. Поскольку, сегодня все они имеют лишь историческое значение, мы приведем лишь их названия и общую характеристику. Итак, ими были: в США - классифи-

кации М.Бенета и др. (1973) и Р.Люка и Р.Коллинза (1974), в Англии - классификации Р.Генри и др. (1975) и Р.Дорфмана (1974), а также в Германии - классификация К.Леннерта и др. (1974) [5].

Все эти классификации ЛФ были основаны на использовании ряда сходных критериев и имели целый ряд существенных недостатков (незавершенность и сложность построения, многообразие наименований ЗО одного типа и др.), затрудняющих их применение в клинике.

При этом, наибольшую известность из них получила классификация Леннерта, разработанная в Институте патологии (г. Киль, Германия) и получившая название «Кильской классификации». Она, как и сходная с ней классификация Люка и Коллинза, имела две существенные особенности.

Во-первых, в ней были впервые использованы и иммунологические критерии, позволяющие, в зависимости от происхождения, выделить две группы НХЛ - В- и Т-клеточных, что более точно отражало гистогенез их клеток и их взаимосвязь с Т- и В-лимфоцитами.

Во-вторых, в ней выделялись ЛФ с двумя (низкой и высокой) степенями злокачественности. Вместе с тем, предусмотренная в ней морфологическая идентификация В-клеточной и периферической Т-клеточной НХЛ оказалась трудно воспроизводимой [13].

Отдельного упоминания заслуживает и опубликованная в 1976 г классификация, которая была разработана Ж.Матэ и Г.Рапопортом под эгидой ВОЗ и получила название «классификации гемобластозов ВОЗ».

Эта была гистологическая и цитоморфологическая классификация состоящая из 2 частей: лейкозы и ЗО кроветворной системы. Во 2-й части имелись 7 рубрик: лимфосаркома, ретикулосаркома, плазмацитома, грибовидный микоз, неклассифицированные злокачественные ЛФ, ХЛ и прочие опухоли (мастоциты и эозинофильная гранулема) [14].

И, наконец, в 1976 г в «Международной классификации болезней для онкологии» International classification of diseases for oncology (ICD-O), составляющей часть «Международной классификации болезней» (МКБ) 9-го пересмотра, появилась еще одна классификация ЛФ, являющаяся частью МКБ.

Поскольку редакторы попытались включить в нее варианты терминов из всех существовавших в то время классификаций НХЛ, это, в конечном итоге, не способствовало четкости разделения рубрик и кодов, соответствующих различным вариантам ЛФ. В ней, как и в упоминавшейся выше классификации ВОЗ, все еще выделялись лимфосаркомы и ретикулосаркомы [15].

Попытка преодоления указанных выше и ряда других недостатков названных выше классификаций

ЛФ была предпринята в 1976 г, когда по инициативе и под эгидой Национального института рака (США) была создана возглавляемая Стивеном Розенбергом международная группа экспертов-патологов, задачей которой стало определение наилучшей классификации НХЛ. Результаты этого проекта были опубликованы в 1982 г в статье, в которой отмечалось, что ни одна из рассмотренных классификаций ЛФ не имеет существенных преимуществ перед другими. В этой же статье на основе компромисса была предложена уже упоминавшаяся выше международная «рабочая формула» ЛФ, предназначенная для клинического использования [5].

Последняя представляла собой клинически ориентированную схему, развитую на основе, в основном, классификации Люкеса-Коллинза и кильской классификации (но с терминологическими отличиями) и построенную на основе анализа гистоморфологии ЛФ, клиническом стадировании НХЛ в соответствии с особенностями их клинко-патогенетической эволюции (natural history) и «ответа» на адекватное лечение (response to therapy), а также выживаемости больных, наблюдавшихся 10 лет. При этом в этой схеме учитывались: характер роста (нодулярный или диффузный), цитологические признаки трансформированных клеток ЛФ и степень (низкая, промежуточная и высокая) злокачественности разных типов НХЛ.

Поскольку такой подход был прост и доступен для клиницистов, «рабочая формулировка» получила высокую оценку, особенно в США и Канаде. И, хотя эта система рекомендовалась не как классификация, а лишь как средство согласования различных существующих классификаций, она вошла в литературу под названием «Рабочей классификации ЛФ».

В 1984 г появилось дополнение к этой классификации с международными кодами ICD-O для различных клинко-морфологических вариантов НХЛ. Однако, она не отражала иммунологических особенностей НХЛ, а ее рубрики не всегда позволяли четко различить некоторые из форм НХЛ, например, диффузную крупноклеточную ЛФ с промежуточной, и крупноклеточную иммунобластную ЛФ с высокой степенью злокачественности.

И хотя «рабочая» классификация лишь частично удовлетворяла запросы практики и не отражала, в нужной степени, связь морфологических типов НХЛ с их прогнозом, она быстро стала популярной, особенно среди клиницистов в США, и вытеснило классификацию ВОЗ Матэ-Рапопорта. Однако в ряде центров продолжали использовать классификацию Люка-Коллинза, а в странах Европы и Азии часто применяли Кильскую классификацию. В такой ситуации патологи и даже клиницисты продолжали испытывать трудности при интерпретации полученных результатов.

Преодолеть часть недостатков названных выше

классификаций НХЛ и, в том числе, рабочей классификаций удалось благодаря появлению методов иммунологического фенотипирования лимфоидных клеток с использованием моноклональных антител (МКА), технология получения которых была создана в 1975 г [16]. Уже в 1979 г началось использование последних для идентификации дифференцировочных антигенов лимфоцитов человека, что в дальнейшем позволило разработать систему кластеров дифференцировки (CD), включавшую различные антигены поверхностных мембран, цитоплазмы и ядер клеток различных органов и тканей. Заметим, что сегодня выделено более 350 различных кластеров, т.е. типов дифференцировочных молекул клеток человека [17].

Вскоре после разработки метода иммунофенотипирования клеток в криостатных срезах МКА с ферментными метками стали применяться в иммуногистохимических исследованиях и, в том числе, для изучения срезов фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей. Вскоре эти методы стали доступны широкому кругу патологов, что позволило охарактеризовать иммунофенотип многих НХЛ как В-, так и Т-клеточного происхождения [18].

Благодаря методам иммунофенотипирования удалось усовершенствовать и рабочую классификацию ЛФ и разработанную на ее основе классификацию ЛФ в составе 2-го издания МКБ, вышедшего в свет в 1990 г (на русском языке - в 1995 г.) как раздел МКБ 10-го пересмотра [9].

В этом издании классификации отмечены варианты иммунофенотипирования НХЛ и выделены Т-, В- и «нуль»-клеточные ЛФ, а также выделены иммунологически не идентифицированные ЛФ. Кроме того, в ней уже был использован унифицированный термин «злокачественные ЛФ», введенный в качестве основного названия всего раздела, построенного в соответствие с принципами «рабочей» классификации [5].

Вместе с тем, полностью преодолеть трудности однозначной интерпретации морфологических параметров и соотнесения их с клиническими параметрами не удалось. Существование и, соответственно, применение в клинике нескольких, примерно равноценных по клинко-морфологическому значению, классификаций НХЛ затрудняло унификацию и однозначную трактовку материалов в разных клиниках, поскольку, к сожалению, не все нозологические формы, указанные в одной из них, имеют точные эквиваленты в других классификациях.

Между тем, к началу 90-х гг прошлого века был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов развития ЛФ. Первыми были выявлены цитогенетические изменения в виде хросомных девиаций при фолликулярной

лимфоме и при лимфоме Беркитта. Использование флуоресцентной гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* (FISH) и внедрение в патоморфологическую практику полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволили изучить в парафиновых срезах гены рецепторов антигенов и реаранжировку онкогенов и дали возможность исследовать генетические изменения на уровне одной клетки [19].

Эти успехи в области методологии исследования биологических свойств ЛФ и их отдельных клеток сформировали комплекс реальных предпосылок для создания принципиально новой классификации ЛФ, которая, наряду с традиционными критериями, включает иммунологические и молекулярно-генетические характеристики этих ЗО.

Именно такой стала разработанная в 1994 г Международной группой по изучению лимфом «Пересмотренная Евро-Американская классификация» - Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms (REAL-classification), которая была призвана объединить принципы двух главных классификаций НХЛ (Кильской и «рабочей») так, чтобы производная от них система наиболее полно отвечала современным требованиям не только патологов, но и клиницистов [20].

Разработчики этой классификации, на основе гистоморфологических принципов и новых представлений о происхождении ЛФ, этапах дифференцировки и функциональных особенностях иммуноцитов, с учетом данных молекулярно-генетического анализа и клинко-гематологических признаков, поставили перед собой две основные задачи: 1) обеспечить возможность определения наиболее характерных подгрупп ЛФ и, тем самым, устанавливать точный диагноз и 2) обеспечить возможность оценивать прогноз заболевания и, соответственно, рационально использовать лечебные средства.

По структуре REAL-классификация представляет собой перечень детально охарактеризованных нозологических форм НХЛ, в котором выделены 3 крупных раздела: 1) В-клеточные НХЛ (12 форм), 2) Т- и НК-клеточные НХЛ (11 форм) и 3) ХЛ (5 морфологических вариантов). Каждая из форм кратко, но четко, охарактеризована по 7 позициям: морфология, иммунофенотип, генетика, клинические особенности, области поражения, характер течения и важнейшие критерии диагноза.

Важнейшей особенностью REAL-классификации, по видимому, является то, что для повышения клинической ценности данных о характере течения каждой разновидности НХЛ выделены 2 пункта, первый из которых отражает степень риска агрессивности течения (вяло текущие, агрессивные и крайне агрессивные), а второй - возможность и перспективность адекватного лечения (бесперспективные, малоперспективные и перспективные). Это позволило сгруппировать разные

типы НХЛ в определенные клинические категории.

Так, вялотекущие НХЛ чаще характеризуются медленным прогрессированием, на фоне которого возможна, даже, спонтанная регрессия, а агрессивные НХЛ, могут давать хороший «ответ» на химиотерапию. Ясно, что такая группировка не абсолютизируется и служит лишь для грубой ориентировки клинициста, тем более, что терапия должна проводиться всегда, когда это возможно и безопасно для больного. Кроме того, в ней выделены новые важные, ранее не определяемые, подгруппы, например, НХЛ из подслизисторасположенной лимфоидной ткани (mucosa-associated lymphoid tissue) MALT-lymphoma.

Использование этой классификации предполагало интегративную оценку доступных данных (полученных с помощью как морфологических и клинических, так и иммунологических, цитогенетических и, даже, таких методов, как FISH и ПЦР), ценных с точки зрения определения формы НХЛ, как основы для развития новых стратегий лечения.

И хотя REAL-классификация, по большому счету, лишь суммировала и уточнила ранее распознанные формы ЛФ, она включила основные детерминанты морфологии и клинического течения и могла служить патологам и клиницистам для достижения широко приемлемых оснований для дальнейшего улучшения диагностики и лечения ЛФ.

Более того, именно на основе REAL-классификации уже в 2001 г была разработана более совершенная и удобная классификация лимфоидных опухолей, дополненная новой информацией о происхождении и механизмах развития ЛФ - ее назвали «новой» классификацией ВОЗ (3-го пересмотра) [21].

В последующие годы было показано, что использование этой классификации оказалось не только более удобным в клиническом отношении, но и весьма перспективным в отношении ее дальнейшего развития по пути расширения и углубления наших представлений об этой группе заболеваний [22].

В 2008 г. опубликована новейшая классификация ВОЗ (4-го пересмотра), в создании которой приняли участие более сотни патологов из 22 стран [23, 24].

Эта классификация строилась на достигнутых ранее результатах и одновременно содержала новые положения, открывающие пути к лучшему определению гетерогенных или неясных нозологических форм ЛФ.

Не останавливаясь на деталях структуры данной классификации ЛФ, которая обстоятельно представлена и характеризована в ряде работ [25, 26], отметим, что в ней четко указывается важность учета целого ряда факторов, которым ранее не придавалось классификационно-критериальное значение. В числе таких были: анатомическая локализация опухоли, возраст пациента, наличие типичных цитогенетически значимых хромосомных аномалий,

данные о линейном происхождении клеток ЛФ и об экспрессии онкогенов и генов-супрессоров, сведения о детальном иммуноцитохимическом фенотипе клеток, сведениям о реаранжировках генов антигенов-рецепторов и даже о вероятной этиологии ЛФ и их связи с вирусными (вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 8 типа человека, HTLV1 и вирус гепатита С) и бактериальными агентами (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* или *B.burgdoferi*) или же возможная связь с поликлональной активацией лимфоцитов или иммуносупрессией.

В этой классификации был развит предложенный еще в REAL-классификации подход по выделению вялого, агрессивного и высокоагрессивного течения ЛФ.

Для оценки прогноза при различных нозологических формах НХЛ авторы классификации предложили принимать во внимание 4 типа кривых 5-летней выживаемости больных, подвергшихся терапии по стандартным программам. Так, к 1-му типу с наилучшим прогнозом (с 5-ти летней выживаемостью более 70%) отнесены фолликулярные, анапластические крупноклеточные и MALT-лимфомы. Ко 2-му типу (с 5-ти летней выживаемостью от 50% до 70%) отнесены лимфоплазмочитарные ЛФ и ЛФ из клеток маргинальной зоны. К 3-му типу (с 5-ти летней выживаемостью от 30% до 50%) отнесены ЛФ Беркитта и В-крупноклеточная ЛФ. И, наконец, к 4-му типу (с 5-ти летней выживаемостью менее 30%) отнесены ЛФ из клеток мантийной зоны, Т-лимфобластных и из зрелых (периферических) Т-клеток.

Однако, в отличие от REAL-классификации, в данной классификации при наиболее распространенных формах ЛФ предусматривалась необходимость ведения учета частоты «лейкемизации ЛФ», т.е. поражения костного мозга.

Итак, сегодня можно говорить о том, что в основу этой классификации положена наиболее исчерпывающая совокупность известных форм НХЛ, анализ и обобщение которой позволили сделать важный шаг к биологической ориентировке в стадировании ЛФ и адаптации классификационной системы к современным знаниям, технике и методам исследования [25].

Исходя из этого можно заключить, что современная диагностика ЗО лимфоидного гистогенеза с учетом новой классификации ВОЗ должна основываться на результатах клинических, патогистологических, иммуногистохимических исследований, результатов цитоморфологического исследования периферической крови и пунктатов костного мозга, дополненных данными иммунофенотипирования клеток, а для уточненной диагностики в ряде сомнительных случаев (и с прогностической целью), данными молекулярно-генетического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds. E.Jaffe et al. Lyon: IARC Press, 2001, 351 p.
2. Клиническая гематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007, с.1127;
3. Гематология. Под ред. О.А.Рукавицина. СПб.: ООО ДП, 2007, 912 с.;
4. Криволапов Ю.А., Лееиман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: Изд.-полиграф. компания «Коста», 2006, 208 с.1
5. Мамедов М.К., Оруджев Э.М. Развитие номенклатуры и классификации лимфом.//Азерб. Ж. онкологии, 1997, N.1, с.3-5;
6. Лимфогранулематоз. Под ред. Л.П.Симбирцевой и Л.Холсти.М.: Медицина, 1985, 345 с.
7. Карр Я., Хэнкок Б., Хендри Л, Уорд А. Лимфоретикулярные болезни. М.: Медицина, 1980, с.77-144;
8. Болезни системы крови и кроветворных органов. Под ред. А.А.Багдасарова.М.: Медгиз, 1962, с.448-524;
9. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) Geneva: WHO, 1990;
10. Международная классификация опухолей. Минск, 1993. с.221;
11. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007, 214 с.
12. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет.// Биомедицина, 2008, N.1, с.55-60;
13. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева.М.: Ньюдиамед, 2003, т.2, 326 с.
14. Mathe G., Rapoport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. Geneva: WHO, 1976;
15. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Geneva: WHO, 1976;
16. Мамедов М.К. Иммунохимия: вековой путь от реакции агглютинации до лигандного иммуноанализа.// Биомедицина, 2007, N.3, с. 37-43;
17. Яриллин А.А. Основы иммунологии. М: 2010
18. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.И., Иадгорная В.А., Климяк Г.И. Иммуноцитохимическая диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей. Киев: Дна, 2005, 216 с.
19. Осинский С.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й. и др. Молекулярная диагностика опухолей. Киев: ДИА. 2007. 248 с.
20. Human lymphoma: clinical implications of the REAL classification. Eds. D.Mason, N.Harris. London etc.: Springer-Verlag, 1999, 554 p.
21. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А., Абраменко И.В. Новая классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани.// Онкология, 2001, N.4, с.299-300;
22. Feller A., Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin lymphomas. Berlin:Springer-Verlag,2004, 464 p.;
23. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.S.Swerdlow, E.Campo, M.Harris et al.Lyon: IARC Press, 2008, 439 p;
24. Jaffe E., Harris N., Stein H. Isaacson P. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008, v.112, p.4384-4399;
25. Глузман Д.Ф., Сютренко Л.М., Коваль С.В. и др. О природе и новой классификации лимфоидных опухолей.//Онкология, 2012, N.2, с.117-125.
26. Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphomas: implication for clinical practice and translational research./ Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Programm. 2009, p.523-531.

RADİOFARMASEVTİK DƏRMAN VASİTƏLƏRİNİN İSTEHSALI VƏ NUKLEAR TİBBDƏ TƏTBİQİ

C.Ə.Əliyev, F.Ə.Novruzov, R.T.Şükürov
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

RADIOPHARMACEUTICALS PRODUCTION AND THEIR APPLICATION IN NUCLEAR MEDICINE

J.Aliyev, F.Novruzov, R.Shukurov
National Center of Oncology, Bakı

One of the developing branches of modern medicine is the Nuclear Medicine. Nuclear medicine is a medical specialty involving the application of radioactive substances in the diagnosis and treatment of disease. Radio-pharmacology is the study and preparation radiopharmaceuticals, which are radioactive pharmaceuticals. Radiopharmaceuticals are used in the field of Nuclear Medicine as tracers in the diagnosis and treatment of many diseases.

In this review article we introduced information about the development and production of radioisotopes and generators for medical applications and production of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals.

Key words: Nuclear Medicine, Cyclotron, PET-CT, FDG, Radiopharmaceuticals

Müasir tibbin ən inkişaf etməkdə olan sahələrindən biri də Nuklear Tibb sahəsidir. Nuklear Tibb, canlılara verilən radioaktiv maddələrin yaydıqları şüaları xüsusi üsulla və ya cihazlarla müayinə edilməsinə imkan verən tibbin klinik bir bölməsidir.

Dünyanın bir çox inkişaf etmiş ölkələrində Nuklear Tibb mərkəzləri müxtəlif etiologiyalı xəstəliklərin diaqnostika və müalicəsinin həyata keçirilməsində əvəzsiz rol oynayır.

1970-ci illərdən başlayaraq tibbin bir ixtisas sahəsi kimi formalaşan Nuklear Tibbdə xüsusi ilə görüntüləmə sistemlərinin, radioaktiv şüaları təyin edən cihazların təkmilləşdirilməsi və həmçinin radiofarmasevtik dərman vasitələrinin (RFDV) istehsalı sahələrində çox böyük nailiyyətlər əldə edilmişdir. RFDV hər birinin özünə məxsus xüsusiyyəti onların müxtəlif etiologiyalı xəstəliklərin diaqnostikası və müalicəsində istifadə olunmasına şərait yaradır.

Nuklear Tibb müayinələri xəstəliklərin diaqnozu, onların gedişatı və həmçinin aparılan müalicə zamanı alınmış nəticələrin müəyyənəndirilməsində faydalıdır. Eyni zamanda dünya tibb təcrübəsində qalxanabənzər vəzinin xoş və bəd xassəli xəstəlikləri başda olmaqla, qaraciyərin inoperabl şişlərində, neyroendokrin şişlərdə, iltihabi oynaq xəstəliklərində və sümüklərə yayılmış xərçəng xəstəliyinin palliativ müalicəsində radioaktiv maddələrlə müalicə metodları istifadə olunmaqdadır.

Nuklear tibbdə istifadə olunan radioaktiv maddələrin radioaktivlik dozaları çox aşağı səviyyədə olduğundan insanlarda hər hansı bir xəstəlik və ya radiasiyaya bağlı ciddi bir zədələnmə əmələ gətirdiyinə dair sübut mövcud deyildir. Nuklear Tibb müayinələrinin əksəriyyətində qəbul edilən radiasiya şüalanmasının miqdarı insan orqanizminin normal halda bir neçə ay ərzində ətraf mühitdən qəbul

etdiyi radiasiya miqdarından daha aşağı səviyyədədir. Eyni zamanda Nuklear Tibbdə istifadə olunan radioaktiv maddələrin bəzi dərman vasitələrinə xas olan allergik və əlavə təsirləri yox hesab olunacaq qədər azdır.

Radioaktiv maddələrin radioaktiv dozası yarımparçalanma müddəti qanunauyğunluğuna əsasən fasiləsiz olaraq parçalanaraq azalır. Eyni zamanda bu maddələr orqanizmdən sidik və bağırsağ yolu ilə də xaric olurlar. Hər bir RFDV-nin yarımparçalanma müddəti fərqli olduğu üçün bu maddələrin bədəndən xaric olmaları da fərqli şəkildədir [1].

Nuklear Tibbdə ən çox istifadə olunan radioaktiv maddə olan Texnesium 99m (Tc^{99m})-un yarımparçalanma ömrü 6 saat olub, intravenoz inyeksiya şəklində orqanizmə yeridildikdən sonrakı 24 saat müddətində tamamilə bədəndən xaric olur. Əgər radioaktiv maddə olaraq Yod-131 istifadə olunubsa onun orqanizmdən tamamilə təmizlənməsi bir ay ərzində baş verir.

Nuklear Tibbdə diaqnostika məqsədi ilə bir sıra avadanlıqlar istifadə olunur ki, onlardan Gamma Kamera, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography-Tək Fotonlu Kompüterli Tomografiya), SPECT-CT (SPECT-Computed Tomography), PET-CT (Pozitron Emission Tomography - Computed Tomography) və PET-NMRİ (Pozitron Emission Tomografiya-Nuclear Maqnetik Resonance İmaging) qeyd etmək olar.

Radioizotopun xəstəliklərin diaqnostika və müalicəsi məqsədi ilə istifadə edilməsini təmin edən kimyəvi formalarına radioaktiv (radiofarmasevtik) dərman adı verilməkdədir. Tibbin bu sahəsində diaqnostika məqsədi ilə aşağıdakı cədvəldə qeyd olunmuş radionuklidlər və ya radionuklidlər ilə müvafiq şəkildə birləşdirilən farmasevtik maddələr istifadə olunur [2-3].

Cədvəl. Nüklear Tibbdə istifadə olunan radionuklidlərin birləşdirildiyi maddələr və onların istifadə sahələri

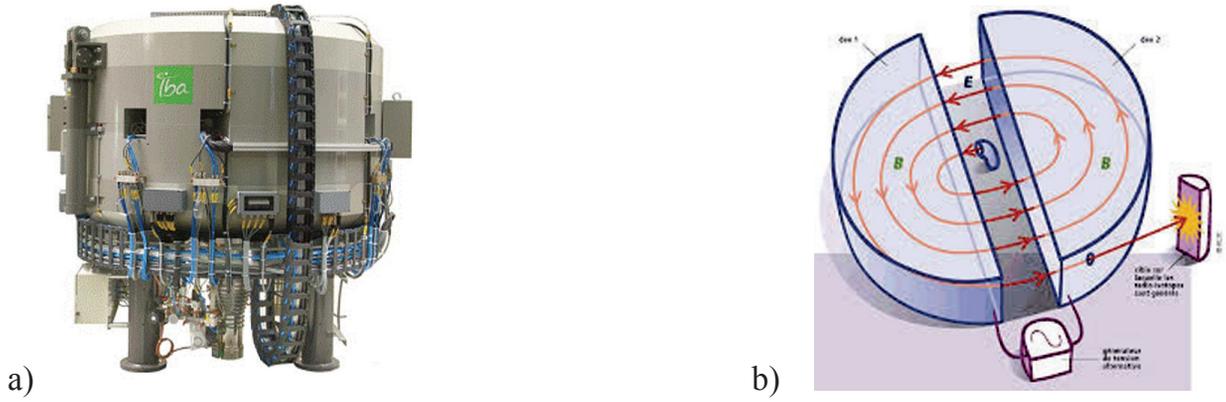
№	Radionuklidlər	Radionuklidlərin birləşdirildiyi maddələr	Nüklear Tibbdə tətbiqi	Yarımparçalanma müddəti
1	Tc-99m (Technetium)	MİBİ (<i>Sestamibi</i>)	Ürəyin Perfuziya sintiqrafiyası	6 saat
		DMSA (<i>Dimercaptosuccinic acid</i>)	Statik böyrək sintiqrafiyası	
		DTPA (<i>diethylene triamine pentaacetic acid</i>)	Dinamik böyrək sintiqrafiyası	
		MAG3 (<i>Mercaptoacetyltriglycine</i>)		
		Sulfur Colloid	Qaraciyər və dalaq sintiqrafiyası	
		MDP (<i>Metil difosfonate</i>)	Sümük sintiqrafiyası	
2	F-18	FDG (<i>2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose</i>)	Şişlərin metabolizması	109 dəqiqə
		FCH (<i>Fluor metyl choline</i>)	Hüceyrələrin membran proliferasiyası	
		FLT (<i>Fluorotimidine</i>)	Şişlərin proliferasiya dərəcəsi	
		F-MISO (<i>18F-misonidazole</i>)	Şişlərdə hipoksiya səviyyəsinin ölçülməsi	
3	Ga-68	Gallium-68 Dotanoc və ya Dotatate (<i>Tetraazacyclododecane-tetraacetic acid-octreotate</i>)	Neyroendokrin şişlərin diaqnostikası	68 dəqiqə
4	Lu-177	Lutetium-177 Dotatate	Neyroendokrin şişlərin müalicəsi	6.5 gün
5	I-131	İodine-131	Qalxanabənzər vəzinin xoş və bəd xassəli xəstəliklərinin müalicə və diaqnostikası	8 gün

Radionuklidlər istehsal prosesinə görə 3 qrupa ayrılırlar. Atom Reaktoru, Generator və Siklotron vasitəsi ilə istehsal edilən radionuklidlər.

Nüklear Tibbdə istifadə olunan radionuklidlərin hamısı müxtəlif tip nüklear reaktorlarda və hissəcik (proton) sürətləndiricilərində (Siklotron) istehsal edilir [4].

Atom Reaktorları. Atom reaktorlarında radionuklidlərin istehsal prosesi fərqli nüklear reaksiyalar nəticəsində mümkün olur:

Fission (Bölünmə). Ağır nüvəli bir atomun iki və ya daha çox parçalara bölünməsiylə həyata keçirilir. Əmələ gələn kiçik parçalara fission nəticəsində əmələ gələn



Şəkil 1. Cyclone 18/9/ tip siklotron aparatının görünüşü (a) və onun sxematik təsviri (b)

atomlar deyilir. Bu hadisə spontan və yaxud neytron bombardımanı nəticəsində baş verir və prosesin sonunda gamma şüalanması şəklində enerji ayrılması müşahidə olunur. Uran və Plutonun bu şəkildə parçalanması zamanı Stronsiyum-90, Molibden-99 və Yod-131 kimi radionuklidlər əldə edilir.

Fuziya (Birləşmə). Yüngül nüvələrin birləşərək daha ağır bir nüvə əmələ gətirməsi fuziya hadisəsi adlanır. Bu reaksiya zamanı neytron və enerji ayrılması müşayiət olunur. Bu tip reaksiyalar Nuklear Tibb sahəsində tətbiq edilmir və əsasən termonuklear silah texnologiyasında istifadə edilir.

Neytron tutulması və ya Neytron aktivasiyası. Radionuklidlərin çoxu neytron tutulması və ya neytron aktivasiyası yolu ilə əldə edilir. Neytron aktivasiyası metodu Nuklear Tibbdən başqa məhkəmə təbabətində də ağır metalların toxumalardakı miqdarının ölçülməsində, qan serumunda səviyyəsi cüzi miqdarda olan elementlərin ölçülməsində və insan saçının identifikasiyasında istifadə olunur.

Generatorlar. Nuklear Tibb praktikasında gündəlik istifadə olunan radionuklidlərin böyük bir hissəsi də generatorlarda istehsal edilir. Bunlara Tc99m və Ga-68-i misal göstərmək olar.

Generator sistemlərinin əsas iş prinsipi fiziki və ya kimyəvi metodlarla daha uzun yarımparçalanma ömrü olan ana radionukliddən daha qısa yarı ömürlü qız radionuklid istehsal etməkdir.

Hal-hazırda Nuklear Tibb mərkəzlərində ən çox Mo99 (molibden) radionuklidindən Tc99m (99 texnesium metastabil) radionuklidini istehsal edən generator istifadə edilməkdədir. Generatorun içərisində olan Mo99 maddəsi parçalanmaya məruz qalaraq Tc99m əmələ gətirir.

Siklotronlar. Radionuklid istehsalında digər fərqli bir metod isə siklotronlar vasitəsilə istehsaldır.

Siklotronlar hissəcikləri (protonları) dairəvi istiqamətdə sürətləndirirlər. Siklotronlar yüksək bir elektomaqnit sahənin qütbləri arasında yerləşdirilmiş bir cüt içərisi boş, yarım dairə şəklində elektroddan təşkil olunmuşdur. Cyclone 18/9 tip siklotronun xarici görünüşü və sxematik təsviri şəkil 1-də verilmişdir.

İş prosesində elektrodalara alternativ yüksək tezlikli elektromaqnit axını tətbiq olunaraq mənbədən çıxan hissəciklər sürətləndirilərək müvafiq hədəflərlə toqquşdurulur və nəticədə Nuklear Tibbdə istifadə olunan radionuklidlər sintez edilir. Bunlara F18, C11, Tl201, N13 və O15 və Cu64 kimi radionuklidləri misal göstərmək olar [5].

Nümunəvi RFDV-nin əsas xüsusiyyətləri aşağıdakı tələblərə cavab verməlidir [1, 6].

1. Asan hazırlanmalı və ucuz olmalı
2. Müvafiq fiziki, bioloji və təsirli yarı ömrə sahib olmalıdır.

Fiziki yarı-ömür: Bir radionuklidin başlanğıcdakı atom sayınının ya da təsiredici səviyyəsinin 50%-ə qədər azalması üçün keçən müddətdir.

Bioloji yarı-ömür: Maddənin yarı hissəsinin təbii atılma yollarıyla bədəndən xaric olması üçün lazım olan müddətdir.

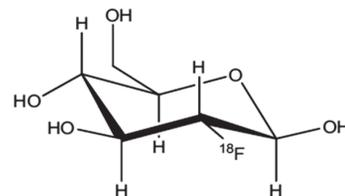
Təsirli yarı-ömür: Fiziki və bioloji yarı-ömlər diqqətə alınaraq maddənin bədəndən atılması üçün keçən müddətdir.

3. Radiasiyanın növü və enerjisi diaqnostika üçün uyğun olmalıdır: Diaqnostika məqsədilə qamma fotonu saçan radionuklidlər istifadə edərək, qamma kameraları üçün enerjilərinin 100-300 keV intervalında olması arzuolunandır.

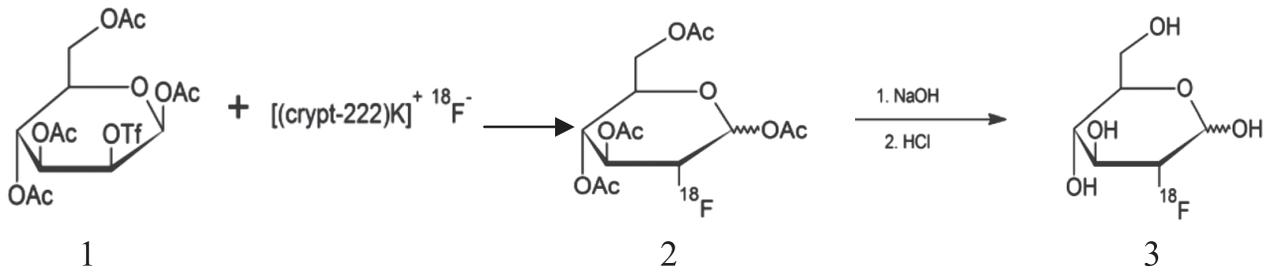
4. Radionuklid nümunəsində eyni elementin radioaktiv olmayan izotopları olmamalıdır.

5. Radionuklid yüksək spesifikliyə malik olmalıdır. Yəni orqanizmə verilən RFDV müvafiq orqanda toplanaraq mümkün qədər digər orqanlara az getməklə seçici olmalıdır.

Dünyada onkoloji xəstəliklərin diaqnostikasında Nuklear Tibb təcrübəsində PET-CT cihazı ilə ən geniş istifadə olunan RFDV radioaktiv şəkər olaraq adlandırılan FDG-dir. FDG-nin fəza quruluşu aşağıdakı kimidir:



FDG-nin istehsalı çoxmərhləli prosesdir və bu proses hissəciklərin yəni protonların sürətləndirilməsi və onların hədəf olaraq O18 izotopu ilə zənginləşdirilmiş sudan keçirilməklə F18- flüorid nükleotidinin siklotronunda istehsal olunmasıyla başlayır. Daha sonra qlükozanın prekursor forması olan mannoz triflat (1) kriptomfiks katalizatorlarının iştirakı ilə asetonitril ilə reaksiyaya girir və reaksiya nəticəsində tetraasetil-FDG (2) alınır. Alınmış birləşmə hidroliz olunaraq 18-FDG (3) əldə edilir [7-8].



Müvafiq proses steril şəraitdə isti kameralarda (*Hot-Cell*) xüsusi sintez cihazları vasitəsi ilə həyata keçirilir (Şəkil 2).

FDG sintezinin digər RFDV-nə nisbətən asanlı-ğı, uzun yarım parçalanma müddəti (2 saata yaxın) və hüceyrələrdə aydın başadüşülən toplanma mexanizminin olması səbəbiylə onkologiya, kardiologiya və nevrologiya sahələrində geniş tətbiq olunur.

PET-CT Nüklear Tibbdə istifadə olunan diaqnostik müayinə metodlarından biridir. Bu məqsədlə xəstələrə damar daxili verilən RFDV (FDG, FCH, NaF və s.) vasitəsi ilə xəstənin orqanları haqqında funksional və

anatomik görüntülər alınaraq müvafiq müalicə tədbirləri görülür [9-10].



Synthera İBA (Sintez modulu)



Tracerlab GE (Sintez modulu)



Hot-Cell (İsti Kamera)

Şəkil 2. RFDV istehsal edilən sintez modulları və isti kamera

İstehsal edilən maddə keyfiyyətə nəzarət və steril-liyin yoxlanılması laboratoriyalarında analiz edildikdən sonra tibbi diaqnostika məqsədi ilə istifadə oluna bilər.

FDG-nin inyeksiya şəkilində orqanizmə yeridilməsi zamanı onun qlükoza molekuluna oxşar şəkildə me-tabolizmi baş verir. GLUT proteinləri vasitəsiylə hüceyrəyə daxil olan FDG heksokinaza fermenti ilə birləşmək üçün qlükoza ilə rəqabətə girərək qlükozaya oxşar şəkildə fosforlaşır. Bəd xassəli hüceyrələrin xoş xassəli hüceyrələrlə müqayisədə yüksəlmiş qlükoza me-tabolizması vardır və bu səbəblə şiş hüceyrələri yüksək qlükolitik fəaliyyət göstərir. Qlükozanın metabolizma sürətindəki yüksəliş təkcə şişin sürətlənmiş böyüməsi ilə əlaqəli olmayıb, eyni zamanda bəd xassəli trans-formasiya və hüceyrə membranlarının qlükoza daşıma qabiliyyətinin artması ilə əlaqədardır.

Onkoloji xəstəliklərdə PET-CT-nin istifadəsi və faydaları

- Şişin birincili aşkarlanması
- Şişlərin bəd xassəli olmayan törəmələrdən differensiasiyası
- Dərəcələndirmə və ya proqnoz bildirmə
- Optimal biopsiya ocağının aşkarlanması
- Radionekrozun şişin residivindən ayırd edilməsi
- Müalicə metodunun müəyyənləşdirilməsi
- Aparılacaq müvafiq müalicənin planlanması
- Neyroendokrin şişlərin diaqnostika və müalicəsinin planlanması
- Şişin proliferasiya sürətinin ölçülməsi
- Şişlərin hipoksiya səviyyəsinin ölçülməsi

Ölkəmizdə Nüklear Tibbin inkişafı istiqamətində Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində bir

sıra mühim tədbirlər həyata keçirilməkdədir. Belə ki, mərkəzin Nuklear Tibb şöbəsi dünyanın ən müasir tibbi texnika və avadanlığı ilə təchiz edilməsi ilə yanaşı, burada tibbin ən son elmi-texniki yeniliklərinin tətbiq olunması da planlaşdırılmışdır. Artıq bu məqsədlə mərkəzə onkoloji xəstəliklərin erkən diaqnostikası və müalicəsinin həyata keçirilməsi üçün ölkəmizdə ilk dəfə olaraq analoqu olmayan PET-CT diaqnostika avadanlığı kompleksi, siklotron laboratoriyasına dair avadanlıq və cihazlar Belçikanın İBA (Ion Beam Applications) şirkəti ilə bağlanmış müqavilə əsasında əldə edilmişdir. Milli Onkologiya Mərkəzinin prioritet saydığı məsələlər onkoloji xəstəliklərə qarşı mübarizənin gücləndirilməsi, onkoloji xəstəliklərə düçar olma hallarının azaldılması, xəstəliyin ilkin mərhələdə aşkarlanması və həmçinin müasir müalicə üsullarının tətbiqidir. Son illərdə dünyada Nuklear Onkologiya sahəsində müxtəlif inkişaf mərhələsində olan xəstələrə diaqnoz qoya bilmək məqsədi ilə xəstələrin müalicə taktikasında əhəmiyyətli dərəcədə dəyişikliklərə səbəb olan yeni bir müayinə metodu olan PET-CT-nin yaxın zamanda ölkəmizdə istifadəsinə başlanılacaqdır

Açar sözlər: Nuklear Tibb, Siklotron, PET-CT, FDG, Radiofarmasevtik

ƏDƏBİYYAT

1. Saha, G., Fundamentals Of Nuclear Pharmacy 4th Edition , Springer Verlag; Isbn: 0387983414, 1998
2. Fanti S, Farsad.M, Mansi L. PET-CT Beyond FDG:A Quick Guide to Image Interpretation, ISBN: 978-3-540-93908-5, Springer-Verlag, 2010
3. Kumar R, Dhanpathi H, Basu S. Oncologic PET tracers beyond [(18)F]FDG and the novel quantitative approaches in PET imaging. //Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008, v.52, p.:50-65
4. Directory of Cyclotrons Used for Radionuclide Production in member States. IAEA-DCRP/CD, 2006.
5. Vallabhajosula S. Molecular Imaging Radiopharmaceuticals for PET and SPECT: ISBN 978-3-540-76734-3 Springer-Verlag, 2009
6. Radyofarmasötik Yönetmeliği: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (Resmî Gazete Yayımlı Tarihi : 23.12.1993, Sayı : 21797)
7. Li Z, Conti PS. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. //Adv Drug Deliv Rev. 2010 v.62, p.1031-51
8. Elsinga PH. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. // Methods. 2002, v.27, p.208-17.
9. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. //Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010, v.37, p.181-200.
10. Wagatsuma K, Miwa K, Miyaji N. [Comparison of (18) F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography image quality between commercial and in-house supply of FDG radiopharmaceuticals]. //Nihon Hoshisen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2014, v.70, p.339-45.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ЗА 2008- 2013 ГГ.

*Д.А. Алиев , Ф.А. Марданлы, Ф.А. Гулиев , У.А.Зейналова , В.М.Мададова
Национальный центр онкологии, г.Баку*

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF MALIGNANT NEOPLASMS IN AZERBAIJAN REPUBLIC IN 2008-2013

*J.Aliev, F.Mardanli, F.Guliev, U.Zeynalova, V.Madadova
National Center of Oncology, Baku*

During the study period it was revealed a growth of malignant tumors, both in males and females. Magnitude of mortality and mortality in general for all malignant neoplasms, regardless of the locations, remained at the same level. Studies have emphasized the importance of necessary statistical information for the organization and conduct of cancer control.

Key words: mortality, sickness rate, morbidity

Начиная со второй половины прошлого столетия, доля злокачественных новообразований в распределении показателей заболеваемости и смертности населения в большинстве стран неуклонно возрастает [1,6]

О назревающей глобальной эпидемии злокачественных новообразований, тесно связанных с увеличением продолжительности человеческой жизни в промышленно развитых и многих развивающихся странах, теперь говорят как о почти состоявшемся явлении [8]. Его объясняют глубокими изменениями в образе жизни людей, распространением привычек и пристрастий, вредных для здоровья, и ухудшением состояния среды обитания человека как физической, так и социальной [2,3,4,5].

Немаловажное значение в росте показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований имеют также успехи, достигнутые в борьбе с инфекционными болезнями, распространение которых до недавнего прошлого являлось одним из основных факторов, определяющих уровни заболеваемости и смертности населения в большинстве стран[7,9].

Научно обоснованное планирование и оценка эффективности действий, направленных на профилактику и ранее выявление опухолей, оказание лечебной помощи и реабилитацию онкологических больных, невозможны без своевременного получения достоверных сведений о заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований, об объеме и характере проводимых медицинских и социальных мероприятий. Иными словами, эффективная система онкологической службы немыслима без хорошо налаженной службы онколо-

гической статистики, которая является одной из обязательных составных частей в комплексе мероприятий противораковой борьбы. [3,8].

В соответствии с современными требованиями, объектами изучения онкологической статистики являются вопросы распространения опухолей среди всего населения и отдельных его групп, сравнительной частоты опухолей различных локализаций, географических, возрастно-половых, профессиональных и других особенностей заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них, эффективности системы противораковой борьбы.

Основными задачами онкологической статистики являются: 1) своевременное определение о состоянии и основных тенденциях заболеваемости и смертности населения от злокачественных опухолей 2) оценка эффективности мероприятий в области профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований, лечения и реабилитации онкологических больных 3) обеспечение органов здравоохранения постоянной и достоверной информацией, пригодной для оперативного руководства системой противораковой борьбы.

Ниже приведен анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики в 2013 г. По отчетным данным, представленным в Министерство Здравоохранения всеми онкологическими учреждениями страны, в Азербайджанской Республике в 2011 г. злокачественные новообразования впервые выявлены у 8672 человека (мужчины-4233, женщины-4439). В 2013 г. злокачественные новообразования выявлены у 9064 человек (мужчины 4405, женщины- 4659).

В табл. 1 представлены ранговые показатели, отражающие долю каждой локализации в общей структуре первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2013 г.

Таблица 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2013 г.

НОЗОЛОГИИ	ЭКСТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ (В %)		ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ (НА 100 ТЫС.)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Всего злокачественных новообразований:	48,6	51,4	93,4	97,8
в том числе: дети до 18 лет	1,8	1,1	5,9	4,2
Из общего количества злокачественные новообразования:				
губы	0,7	0,1	0,6	0,1
полости рта	1,4	0,6	1,3	0,6
глотки	0,8	0,4	0,7	0,4
пищевода	4,9	3,1	4,6	3,1
желудка	16,3	6,8	15,3	6,7
ободочной кишки	4,9	3,6	4,6	3,5
ректосигмоидного отдела, прямой кишки, ануса	4,9	4,0	4,6	3,9
гортани	3,3	0,4	3,1	0,3
трахеи, бронхов, легких	20,2	3,2	18,9	3,1
костей и суставных хрящей	2,7	1,8	2,5	1,7
меланома кожи	0,8	0,6	0,7	0,6
другие новообразования кожи	2,3	1,6	2,1	1,6
молочной железы	0,1	32,5	0,1	31,8
шейки матки	-	7,2	-	7,1
тела матки	-	4,8	-	4,7
яичников	-	6,3	-	6,1
предстательной железы	4,6	-	4,3	-
мочевого пузыря	4,9	0,9	4,5	0,3
щитовидной железы	1,1	3,0	1,1	2,9
злокачественные лимфомы	4,9	3,6	4,6	3,5
лейкемии	2,2	1,4	2,1	1,4

Как видно из табл. 1, среди мужского населения Азербайджанской Республики наиболее частыми являлись рак легкого (20,2%), желудка (16,3%), пищевода (4,9%), злокачественные лимфомы (4,9%). У женщин первое место занимал рак молочной железы (32,5%), шейки матки (7,2%), желудка (6,8%) и яичников (6,3%).

В табл.2 приведены показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике за период 2008- 2013 гг. из расчета на 100 тыс.населения, т.е. «грубые» интенсивные показатели, необходимые для сравнительного анализа.

Таблица 2. Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

НОЗОЛОГИИ	ЭКСТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ (В %)		ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ (НА 100 ТЫС.)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Всего злокачественных новообразований:	48,6	51,4	93,4	97,8
в том числе: дети до 18 лет	1,8	1,1	5,9	4,2
Из общего количества злокачественные новообразования:				
губы	0,7	0,1	0,6	0,1
полости рта	1,4	0,6	1,3	0,6
глотки	0,8	0,4	0,7	0,4
пищевода	4,9	3,1	4,6	3,1
желудка	16,3	6,8	15,3	6,7
ободочной кишки	4,9	3,6	4,6	3,5
ректосигмоидного отдела, прямой кишки, ануса	4,9	4,0	4,6	3,9
гортани	3,3	0,4	3,1	0,3
трахеи, бронхов, легких	20,2	3,2	18,9	3,1
костей и суставных хрящей	2,7	1,8	2,5	1,7
меланома кожи	0,8	0,6	0,7	0,6
другие новообразования кожи	2,3	1,6	2,1	1,6
молочной железы	0,1	32,5	0,1	31,8
шейки матки	-	7,2	-	7,1
тела матки	-	4,8	-	4,7
яичников	-	6,3	-	6,1
предстательной железы	4,6	-	4,3	-
мочевого пузыря	4,9	0,9	4,5	0,3
щитовидной железы	1,1	3,0	1,1	2,9
злокачественные лимфомы	4,9	3,6	4,6	3,5
лейкемии	2,2	1,4	2,1	1,4

Как видно из табл.2, прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями за период 2008-2013 гг., составил 14,6%. Из них на долю мужского населения приходится 12,6%, а женщин- 16,6%.

За последние годы рак легкого занимает первое

Таблица 2. Динамика показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.		
	Независимо от пола	Муж.	Жен.
2008	83,4	82,9	83,9
2009	84,3	85,3	84,3
2010	84,2	83,7	84,7
2011	94,2	92,7	95,7
2012	94,0	92,2	93,7
2013	95,6	93,4	97,8

ранговое место среди злокачественных опухолей у мужчин (табл.3).

Анализ интенсивных показателей заболеваемости рака легкого за последние 6 лет подтверждают устойчивый рост заболеваемости населения опухо-

ственными новообразованиями женского населения.

За исследуемый период рак молочной железы увеличился на 19,8%. Анализ «грубых» интенсивных показателей заболеваемости рака молочной железы за последние 6 лет также подтверждает устойчивый

Таблица 3. Динамика показателя заболеваемости рака легкого в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.	
	Муж.	Жен.
2008	17,3	2,9
2009	17,9	3,4
2010	18,7	3,0
2011	19,4	3,7
2012	19,6	2,7
2013	19,9	3,1

лью этой локализации: у мужчин на 15,0%, у женщин- на 6,8%.

Рак молочной железы по количеству впервые заболевших в 2013 г. занимает первое место как в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Азербайджанской Республики, так и в структуре заболеваемости злокаче-

рост заболеваемости женского населения опухолью этой локализации (табл.4).

Как видно из табл.4, интенсивный показатель заболеваемости женского населения рака молочной железы увеличился с 26,2 в 2008 г. до 31,4 в 2013 г.

Столь быстрый рост заболеваемости рака молочной железы обусловлен комбинацией двух фак-

Таблица 4. Динамика показателя заболеваемости женского населения рака молочной железы в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.
2008	26,2
2009	26,1
2010	25,5
2011	31,2
2012	30,8
2013	31,4

торов: старение женской популяции и истинным ростом заболеваемости. Важно отметить, что с возрастом опасность заболеть раком молочной железы у женщин непрерывно растет, но, начиная с 50-летнего возраста, темп этого роста несколько замедляется.

Тем не менее, вероятность развития рака молочной железы у женщин в возрасте 65 лет почти в 1000 раз больше, чем у 25-летних. В условиях повсеместного ограниченного финансирования здравоохранения, эти факторы необходимо учитывать при разработке государственных скрининговых программ о ранней диагностике рака молочной железы для

выявления групп женского населения, подлежащих обязательному и систематическому обследованию.

Рак желудка по количеству впервые заболевших в 2013 г. занимает второе место среди злокачественных опухолей у мужчин и второе же - у женщин (табл.6).

За исследуемый период выявлен рост заболеваемости рака желудка как у мужчин - на 14,6%, так и у женщин - на 15,5%.

Экстенсивный показатель заболеваемости данной нозологией составил 17,2% всех заболевших злокачественными новообразованиями (второе ран-

Таблица 5. Динамика показателя заболеваемости рака желудка в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.	
	Муж.	Жен.
2008	13,7	5,8
2009	14,3	6,4
2010	13,6	6,8
2011	14,7	6,6
2012	14,6	7,1
2013	15,7	6,7

говое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями). Более того, сравнение интенсивных показателей 2008 г. (13,7) и 2013 г. (15,7) позволяет говорить о намечающейся тенденции к увеличению заболеваемости рака желудка.

До недавнего времени показатель заболеваемости рака желудка в мире занимал второе место после аналогичного показателя для рака легкого. Однако к 2010 г. показатель заболеваемости рака желудка перешел на третье ранговое место. Причинами этого явилось реальное снижение заболеваемости рака желудка в экономически развитых странах и возросшая регистрируемая заболеваемость рака молочной железы в последнее десятилетие прошлого века. Тем не менее, цифры заболеваемости раком желудка во всем мире, по-прежнему, велики.

Непрерывное уменьшение заболеваемости рака желудка, наблюдающееся на протяжении последнего полувека в промышленно развитых странах с высоким и средним уровнем доходов населения, теперь уже хорошо доказано и является общепризнанным. Однако, это явление не связано с какими-то конкретными целенаправленными профилактическими программами.

место (4,2%). Однако, за последние 6 лет отмечается относительно стабильный уровень заболеваемости данной нозологии (табл. 6). Интенсивные показатели заболеваемости рака предстательной железы, шейки и тела матки имеют тенденцию к увеличению, данные которых представлены в таблицах 7-9.

Подводя итоги проделанного анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Азербайджанской Республики, следует отметить, что успешная борьба со злокачественными новообразованиями складывается, в первую очередь, из совокупности правильных представлений о системе противораковой борьбы и умения верно оценить существующую онкологическую ситуацию. В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть степень важности и достоверности статистической информации, необходимой для организации и проведения противораковой борьбы.

Онкологическая ситуация в Азербайджане в 2013 г. характеризуется следующими особенностями. Так, в Азербайджане, как и в большинстве стран мира, продолжается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями населения стра-

Таблица 6. Динамика показателя заболеваемости рака пищевода в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.	
	Муж.	Жен.
2008	4,7	3,4
2009	4,1	3,3
2010	4,4	3,6
2011	4,5	3,4
2012	4,4	3,9
2013	4,6	3,1

Объяснить же его пытаются повышением уровня гигиены и рациональности питания жителей промышленно развитых стран. Немаловажное значение, при этом, придается уменьшению инфицированности в детском возрасте некоторыми штаммами *Helicobacter pylori* на протяжении нескольких последовательных когорт населения. Следует также отметить, что распространенность рака желудка охватывает, в основном, старшие возрастные группы.

Рак пищевода по распространенности в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Азербайджана занимает четвертое

место, в первую очередь, за счет таких локализаций, как рак легкого, рак молочной железы и рак желудка. За последние 6 лет (с 2008 по 2013 гг.) заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличилась на 30,0 %.

Следовательно, первоочередными задачами, стоящими перед онкологической службой страны, являются своевременные определения последствий роста заболеваемости, разработка соответствующих программ противораковой борьбы, включающих раннее выявление больных злокачественными опухолями, их адекватное лечение и реабилитацию.

Таблица 7. Динамика показателя заболеваемости рака предстательной железы в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.
2008	3,4
2009	3,0
2010	3,1
2011	3,6
2012	3,9
2013	4,3

Таблица 8. Динамика показателя заболеваемости рака шейки матки в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.
2008	6,6
2009	6,0
2010	6,5
2011	7,6
2012	7,3
2013	7,0

Величины смертности за последние 6 лет оставались практически на одном уровне как в целом для всех злокачественных новообразований, независимо от локализаций, как по величине общего коэффициента смертности (ОКС)-0,6 на 100 тыс., так и по коэффициенту летальности (КЛ) - 32,8%. Для злокачественных новообразований желудка 0,09% и 48,5 % соответственно; для злокачественных новообразований легкого 0,09% и 5,5% соответственно; для злокачественных новообразований молочной железы 0,13% и 14,4% соответственно.

В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть степень важности и достоверности статистической

информации, необходимой для организации и проведения противораковой борьбы. Для получения подобной информации требуется в кратчайшие сроки создать в стране канцер-регистр в соответствии со стандартами Международной ассоциации раковых регистров (IACR).

Основная причина, позволяющая настаивать на необходимости быстрого совершенствования онкологической статистики, заключается в том, что она является одним из основных и действенных инструментов в работе по планированию и осуществлению последовательной программы противораковой борьбы.

Таблица 9. Динамика показателя заболеваемости рака тела матки в Азербайджанской Республике за период 2008-2013 гг.

ГОДЫ	ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НА 100 ТЫС.
2008	4,1
2009	4,2
2010	4,6
2011	4,9
2012	4,2
2013	4,7

Кроме того, статистические исследования необходимы также для решения проблем финансирования, определения потребности в материально-технических средствах и специализированных кадрах. И, наконец, только достоверный статистический анализ может позволить объективно оценить характер позитивных или негативных сдвигов в работе онкологической службы.

Выводы. 1. Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями за период 2008-2013 гг., составил 14,6%. Из них на долю мужского населения приходится 12,6%, а женщин- 16,6%.

2. За исследуемый период выявлен устойчивый рост заболеваемости раком легкого (у мужчин на 15,0%, у женщин- на 6,8%), молочной железы (19,8%), желудка (у мужчин - на 14,6%, у женщин - на 15,5%), пищевода (у мужчин - на 4,6%, у женщин- на 3,1%), предстательной железы (26,5%), шейки матки (6,0%), тела матки (14,6%).

3. Среди мужского населения Азербайджанской Республики наиболее частыми являлись рак легкого (20,2%), желудка (16,3%), пищевода (4,9%), злокачественные лимфомы (4,9%). У женщин первое место занимал рак молочной железы (32,5%), шейки матки (7,2%), желудка (6,8%) и яичников (6,3%).

4. Величины смертности и летальности в целом для всех злокачественных новообразований, независимо от локализаций, оставались практически на одном уровне и составили 0,6 0/0000 и 32,8% соответственно.

Ключевые слова: смертность, летальность, заболеваемость

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирный банк / Международный банк реконструкции и развития. Доклад о мировом развитии 2003 года: Устойчивое развитие в меняющемся мире. Преобразование институтов, рост и качество жизни. М.: Весь Мир, 2003, 280с.
2. Alberti G. Bull. WHO, 2001, v. 79, №10, p. 907.
3. Parkin D. The Lancet. Oncology, 2001, №9, v.2, p.533-543.
4. Parkin D., Bray F., Devesa S.// Eur. J. Cancer, 2001, v.37, p. 4-66.
5. Parkin D. et al. – Cancer incidence in Five Continents, v. VIII, IARC Sci. Publ. №155, Lyon.
6. Stewart B., Kleihues P. Lyon: IARC Press, 2003, 351p.
7. WHO Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Report of Director-General. EB 105/42, 16.12.1999.
8. WHO National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines. 2 ed. Geneva: WHO, 2002, 180 p.
9. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994, с. 27-32.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКЗЕНТЕРАЦИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ, ПЕРВИЧНО-НЕИЗЛЕЧЕННОМ И РЕЦИДИВНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.А.Алиев, А.Р. Алиев, Г.А.Алиева
Национальный центр онкологии, г.Баку

THE RESULTS OF PELVIC EXENTERATION FOR LOCALLY ADVANCED, PRIMARY UNCURED AND RECURRENT CERVICAL CANCER

J.Aliyev, A.Aliyev, G.Aliyeva
National Center of Oncology, Baku

The possibility of conservative therapy are limited in case of developing recurrent tumors after the previous radiotherapy or in case of persistence of the malignant process as well as in case of locally advanced carcinoma complicated by fistula formation with adjacent anatomical structure. One of the direction to improve long-term results of treatment is the use of advanced, ultra-radical combined surgical intervention which include pelvic exenteration. Currently, however, the criteria for choosing treatment strategy for specific cases are not developed.

To increase the effectiveness of treatment by performing combined surgery in these patients is the research objective.

The data of 66 patients with cervical cancer who underwent an examination and treatment in National Center of Oncology of Azerbaijan Republic from 2005 to 2012.

Results and discussion: Anterior exenteration (AE) was performed in 10 (30.3%) patients, posterior exenteration – in 15 (45.5%) patients, total exenteration (TE) – in 8 (24.2%) women (main group). Perioperative mortality (within 30 days after surgery) was 6.1%.

The overall survival median in the main and control groups was 26.3 and 12.9 months respectively ($p = 0.004$). One- and 3-year overall survival rate in these groups were $72,7 \pm 8,0\%$, $30,3 \pm 8,0\%$ and $51,5 \pm 9,0\%$, $6,0 \pm 3,0\%$ respectively.

Thus, the combined operations in the extension of pelvic exenteration are the method of choice in the treatment of locally advanced, primary uncured and recurrent cervical cancer forms. Non-radical operation does not improve the results of treatment in this category of patients, and in such case the operation should be refused.

Key words: cervical cancer, pelvic exenteration.

Проблема рака шейки матки (РШМ) приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности. РШМ является второй по частоте после рака молочной железы причиной смерти женщин от злокачественных новообразований. РШМ – одна из наиболее часто встречающихся в онкогинекологической практике опухолей, занимает второе место по частоте после рака тела матки [1, 2]. На сегодняшний день имеет место тенденция к росту частоты выявления этого вида карциномы среди женщин молодого возраста (моложе 40 лет), что делает данную проблему социально значимой [3]. Указанная тенденция наблюдается и в Азербайджанской Республике, где пик заболеваемости РШМ в последние годы приходится на возрастную группу 45-49 лет [4].

В Азербайджанской Республике доля I-II стадии данного заболевания составляет около 50%, однако IV стадия болезни встречается практически в 20% случаев, что представляет большую клиническую проблем [4]. Это связано с тем, что результаты ле-

чения местно-распространенных, первично-неизлеченных, осложненных и рецидивных случаев РШМ нельзя считать удовлетворительными. В указанных ситуациях на сегодняшний день наибольшее применение находит консервативный подход к лечению, заключающийся в использовании лучевой (химиолучевой) терапии [5]. Однако, при развитии рецидивных опухолей после перенесенного ранее лучевого лечения или при персистенции злокачественного процесса, так же как и при наличии местно-распространенной карциномы, осложненной формированием свищей со смежными анатомическими структурами, возможности консервативной терапии ограничены [6]. Одним из направлений улучшения долгосрочных результатов лечения является применение расширенных, ультрарадикальных комбинированных оперативных вмешательств, к числу которых относится экзентерация таза (ЭТ) [7, 8, 9]. Однако в настоящее время критерии выбора тактики лечения для конкретных случаев не разработаны [10, 11, 12].

В связи с вышеуказанным, крайне актуальным является изучение непосредственных и отдаленных результатов комбинированных операций у пациенток, страдающих местно-распространенными, первично-неизлеченными, осложненными и рецидивными формами РШМ, сравнительная оценка влияния ЭТ на выживаемость больных. Необходимо проведение исследований по определению факторов прогноза, определяющих исход лечения, и категорий пациенток, для которых подобные ультрарадикальные оперативные вмешательства будут являться методом выбора и позволят улучшить показатели выживаемости по сравнению с консервативными видами противоопухолевой терапии.

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных местно-распространенным, первично-неизлеченным и рецидивным раком шейки матки путем использования комбинированных хирургических вмешательств.

Материал и методы: послужили данные о 66 больных раком шейки матки, находившихся на обследовании и лечении в Национальном центре онкологии Азербайджанской Республики в период с 2005 по 2012 годы включительно. В соответствии с критериями отбора больных, в исследование включались пациенты с гистологически верифицированным местно-распространенным, первично-неизлеченным или рецидивным раком шейки матки при отсутствии отдаленных метастазов на момент установления диагноза. Предметом исследования явились непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения пациенток, страдающих местно-распространенным, первично-неизлеченным и рецидивным РШМ.

После проведения комплексного обследования, позволявшего объективно судить о степени распространения опухолевого процесса и функциональных резервах больных, хирургическое лечение в виде ЭТ было проведено 33 женщинам (основная группа, ОГ). Пациенткам контрольной группы (КГ) выполнялось консервативное лечение в виде лучевой (хи-

Иа стадии по классификации FIGO (78,9% и 75,8% в когортах пациенток соответственно). В обеих группах гистологический тип опухоли в большинстве случаев соответствовал плоскоклеточному раку.

При оценке непосредственных результатов лечения исследовалась частота и структура послеоперационных осложнений, периоперационная летальность.

Оценка отдаленных результатов проводилась путем определения общей выживаемости (ОВ) больных и выживаемости до клинического прогрессирования (ВКП) и их медианы. Расчет ОВ и ВКП проводился по методу Каплан-Мейера. Рассчитывались точечные и интервальные оценки выживаемости в различные контрольные сроки (1, 3 и 5 лет). Для сравнения выживаемости в различных группах использовался непараметрический Long-Rank тест.

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ Кокса. Для оценки значимости влияния фактора риска на выживаемость использовался критерий Вальда.

Значимость всей модели определялась по критерию отношения правдоподобия. При сравнении групп по качественным бинарным признакам применяли 2-сторонний точный тест Фишера. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica V. 6.

Результаты и обсуждения: Передняя экзентерация (ПЭ) была выполнена 10 (30,3 %) пациенткам, задняя экзентерация – 15 (45,5%) больным, тотальная экзентерация (ТЭ) – 8 (24,2%) женщинам. В проведенной серии хирургических вмешательств необходимость выполнения операций по отведению мочи возникла у 18 пациенток, которым проводилась ТЭ и ПЭ (таблица 1).

В исследуемой группе операции на прямой кишке были выполнены в 23 (69,7%) случаях. Из них брюшно-анальная резекция выполнена в 12 (52,2%) случаях, брюшно-промежностная экстирпация – в 5 (21,7%), передняя резекция прямой кишки – в 3

Таблица 1. Способ отведения мочи у оперированных больных

Вид операции	Количество больных, абс. (%)
Операция Хаутмана	4 (22,2)
Операция Бриккера	10 (55,6)
Уретерокутанеостомия	4 (17,4)
Всего	18 (100)

мио-лучевой) терапии. ОГ и КГ были сопоставимы по основным показателям ($p > 0,05$). Медиана возраста в ОГ и КГ составила 47,5 и 50 лет соответственно. В обеих группах превалировала степень распространенности опухолевого процесса, соответствующая

(13,0%), обструктивная резекция прямой кишки – в 2 (8,7%), резекция сигмовидной кишки была произведена 1 (4,3%) пациентке.

Изучена частота послеоперационных осложнений (таблица 2).

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество случаев, абс. (%)
Несостоятельность сигмо-ректального анастомоза	1 (3,0)
Несостоятельность швов мочевого резервуара	2 (6,1)
Несостоятельность мочеточниковых анастомозов	5 (15,2)
Флегмона и абсцессы клетчатки малого таза	4 (12,1)
Некроз мочеточника	3 (9,1)
Нагноение лапаротомной раны	10 (30,3)
Плевро-пневмония	2 (6,1)
Гнойный пиелонефрит	2 (6,1)
Спаечная тонкокишечная непроходимость	1 (3,0)
Внутрибрюшное кровотечение	1 (3,0)
Тромбоэмболия легочной артерии	2 (6,1)
Всего	33 (100)

Интраоперационные осложнения отмечены у 2 (6,1%) больных: ранение слепой кишки у 1 пациентки и профузное кровотечение из варикозно расширенных вен таза у 1 больной. Во время операции не умерла ни одна пациентка. Периоперационная летальность (в течение 30 дней после операции) составила 6,1% – две больные умерли в раннем послеоперационном периоде от тромбоэмболии легочной артерии. Из всей группы больных у 20 (60,6%) отмечены послеоперационные осложнения (всего 33 осложнения). В 19 (57,6%) случаях по этому поводу выполнены повторные оперативные вмешательства.

При анализе частоты развития послеоперационных осложнений от типа ЭТ была выявлена статистически значимая тенденция к возрастанию этого показателя после тотальной и передней ЭТ по сравнению с задней. В группе пациенток, у которых объем оперативного вмешательства включал удаление мочевого пузыря, наблюдалось 21 осложнение, что составило 63,6% от общего числа последних. Напротив, у больных, перенесших заднюю ЭТ, указанный показатель был равен 36,4% ($p=0,03$).

В качестве события при расчете ВКП принимали факты регистрации локального рецидива, продолжение роста опухоли в случае персистирующего РШМ, установление метастатического поражения регионарных лимфатических узлов или выявление отдаленных метастазов.

Медиана времени наблюдения при анализе ВКП в ОГ составила 19,8 месяца (от 0,3 до 63,7 месяца), в КГ – 10,5 месяца (от 1,2 до 36,4 месяца). За период наблюдения в ОГ пациенток прогрессирование заболевания развилось в 26 (78,8%) случаях. Медиана времени до прогрессирования составила 21,8 месяца. Одно-, 3-летняя и 5-летняя ВКП составила соответственно 68,4±9,0%, 28,8±8,0% и 7,2±5,0%.

В группе пациенток, не получавших хирургиче-

ское лечение, медиана времени жизни до развития прогрессирования составила 10,4 месяца (рисунок 1). Одно- и 3-летняя ВКП была равна соответственно 39,4±9,0% и 3,3±9,0%. Ни одна пациентка не пережила 60 месяцев без прогрессирования.

Медиана времени наблюдения при анализе ОВ в основной группе составила 27,3 месяца (от 0,3 до 67,9 месяца), в контрольной – 13,2 месяца (от 1,2 до 41,4 месяца). За указанный период наблюдения в основной группе умерло 32 пациентки, в контрольной – 33 (рисунок 2).

Медиана ОВ в основной и контрольной группах составила 26,3 месяца и 12,9 месяца соответственно ($p=0,004$). Одно- и 3-летняя общая выживаемость в указанных группах составила 72,7±8,0%, 30,3±8,0% и 51,5±9,0%, 6,0±3,0% соответственно. В ОГ 5 лет прожили 5 пациенток, 5-летняя выживаемость составила 15,2±6,0%. Ни одна из пациенток КГ не пережила пятилетний срок, все пациентки умерли в течение 42 месяцев.

Проведен анализ ОВ и ВКП в группе пациенток, подвергнутых ЭТ, в зависимости от различных прогностических факторов. Медиана наблюдения при анализе ОВ составила 27,3 месяца (от 0,3 до 67,9 месяца), при оценке ВКП – 19,8 месяца (0,3-63,7 месяца).

При анализе зависимости ОВ от степени дифференцировки опухолевых клеток (G) и типа ЭТ нами не было получено статистически значимой разницы во времени жизни пациенток. Влияние на ОВ продемонстрировали следующие факторы: возраст, наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах и степень радикальности выполненной операции.

Медиана выживаемости женщин в возрасте менее 50 лет составила 33,2 месяца, старше 50 лет – 11,9 месяца ($p\text{Log-Rank}=0,04$).

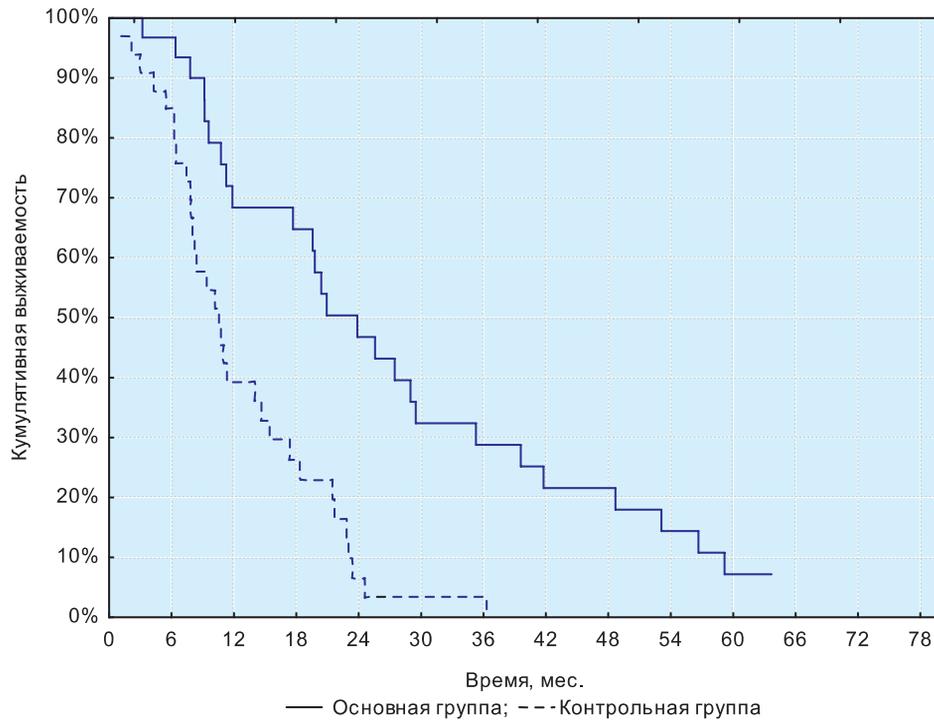


Рис. 1. Выживаемость до клинического прогрессирования пациенток основной группы и контрольной группы ($p_{Log-Rank} < 0,001$)

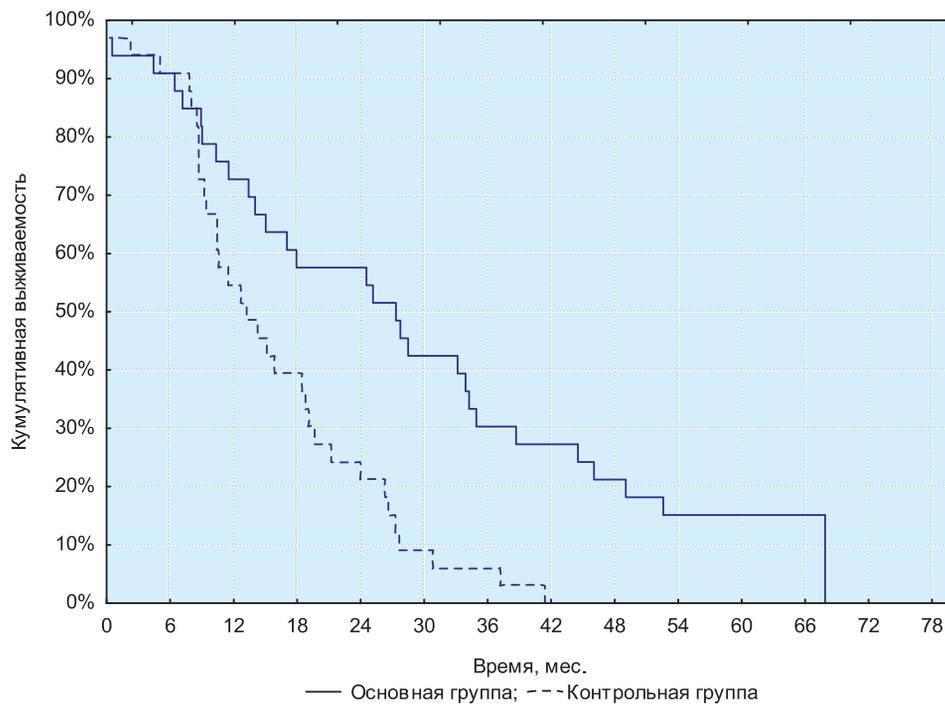


Рис. 2. Общая выживаемость пациенток основной группы и контрольной группы ($p_{Log-Rank} = 0,004$)

В группе пациенток, моложе 50 лет, 12 месяцев прожили 76,9±8,3% женщин, 3- и 5-летняя выживаемость составила 38,5±9,5% и 19,2±7,7% соответственно. Одногодичная выживаемость у пациенток старше 50 лет была равна 57,1±18,7%, два года после операции пережила лишь одна пациентка.

Радикальное хирургическое вмешательство

(R0) было выполнено у 24 (72,7%) пациенток. Нерадикальные операции (R1) были выполнены у 2 больных с рецидивными опухолевыми процессами в малом тазу, у 2 пациенток с первично неизлеченным злокачественным процессом и у 5 женщин с местно-распространенным РШМ. Медиана времени жизни в группах R0 и R1 составила 33,9 и 12,5 месяца соот-

ответственно (pLog-Rank=0,01).

Одно-, 3- и 5-летняя ОВ у радикально прооперированных пациенток составила соответственно 79,2±8,3%, 41,7±10,1% и 20,8±8,3%. В группе пациенток с R1 однолетняя выживаемость составила 55,6±16,7%, 24 месяца пережила лишь одна пациентка.

Согласно данным послеоперационного гистологического исследования метастатическое поражение лимфатических узлов (pN1) было выявлено у 8 (24,2%) больных, у 25 (75,8%) пациенток регионарные метастазы отсутствовали. Медиана выживаемости в группе N0 составила 33,3 месяца, 12 месяцев прожили 84,0±7,3% женщин, 3- и 5-летняя выживаемость составила 40,0±9,8% и 20,0±8,0% соответственно (pLog-Rank=0,01).

При наличии поражения лимфатического аппарата медиана времени жизни составила всего 10,3 месяца, одногодичная выживаемость – 37,5±17,1%, два года не прожила ни одна пациентка (pLog-Rank=0,01).

В многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса были включены факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость при оценке ОВ методом Каплан–Мейера (pLog-Rank<0,05): возраст (≤50 лет и старше 50 лет), радикальность выполненного оперативного вмешательства (R0 против R1) и состояние регионарных лимфоузлов (pN0 против pN1). Согласно результатам регрессионного анализа, независимое прогностическое значение имели только радикальность выполненного оперативного вмешательства и наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (таблица 3).

Таблица 3. Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

Переменные	Коэффициент регрессии	Относительный риск	95% ДИ	p
R0 против R1	1,414	4,119	1,207-14,025	0,024
pN0 против pN1	1,433	4,191	1,212-14,488	0,024

В зависимости от сочетания независимых факторов пациентки были распределены в две группы прогноза: относительно благоприятного (низкого риска) (радикально выполненная операция при отсутствии метастазов в лимфатических узлах) и неблагоприятного (высокого риска) (при наличии хотя бы одного из двух неблагоприятных факторов). Показатели общей выживаемости в прогностических группах статистически значимо различались (p=0,002). Одно- 3- и 5-летняя ОВ для группы относительно благоприятного прогноза составила 85,7±7,6%, 47,6±10,9% и 23,8±9,3% соответственно (медиана выживаемости – 34,6 месяца). Одногодичная выживаемость в группе высокого риска составила 50,0±14,4%, 2 года пережила всего одна

пациентка, медиана выживаемости была равна 11,5 месяца.

При сравнительном анализе зависимости ОВ от до- и послеоперационных переменных, определено статистически значимое влияние на ВКП только наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах и степени радикальности выполненной операции (p<0,05).

Медиана ВКП в случае радикально проведенной операции составила 29,0 месяцев, при наличии опухоли к краю отсечения медиана ВКП сокращалась до 9,2 месяца (pLog-Rank=0,005).

В группе пациенток, оперированных нерадикально, однолетняя выживаемость составила всего 12,9±12,1%, 24 месяца без прогрессирования не прожила ни одна больная. В случае выполнения радикальных хирургических вмешательств 12 месяцев без прогрессирования прожило 90,2±6,6% женщин, 3- и 5-летняя выживаемость составили 40,1±11,0% и 10,0±6,7% соответственно.

Выживаемость больных с интактными лимфоузлами была статистически значимо выше, чем у больных с метастазами в регионарных лимфоузлах – медиана ВКП в указанных двух подгруппах составила 27,5 и 9,3 месяца соответственно (p Log-Rank = 0,02).

Однолетняя ВКП при злокачественном поражении тазовых лимфатических узлов составила всего 18,2±16,3%, два года без прогрессирования не прожила ни одна больная. При отсутствии регионарных метастазов показатели выживаемости оказались существенно лучше – одно-, трех- и пятилетняя ВКП составили соответственно 86,4±7,3%, 36,4±10,3% и 9,1±6,1%.

Как и в случае ОВ, в мультивариантный анализ Кокса были включены переменные, продемонстрировавшие статистически значимое влияние на ВКП в моновариантном анализе (оценке методом Каплан–Мейера), к которым были отнесены радикальность выполненной операции и состояние тазовых лимфатических узлов по данным послеоперационного гистологического исследования (таблица 4).

Как следует из представленных в таблице данных, риск развития прогрессирования при наличии положительных краев отсечения увеличивается практически в 8 раз, а при вовлечении в опухолевый процесс тазовых лимфатических узлов – в 10 раз.

К низкому риску были отнесены случаи радикально (R0) выполненных операций при отсутствии

Таблица 4. Относительный риск развития прогрессирования злокачественного процесса в связи с наличием неблагоприятных факторов

Переменные	Коэффициент регрессии	Относительный риск	95% ДИ	p
R0 против R1	2,335	10,330	2,471-43,186	0,001
pN0 против pN1	1,997	7,366	1,362-39,825	0,020

метастатического поражения тазовых лимфоузлов (pN0). В группу высокого риска прогрессирования вошли пациентки с хотя бы одним неблагоприятным прогностическим фактором (pN1 или R1). Медиана ВКП пациенток с двумя неблагоприятными факторами оказалась статистически значимо ниже, чем в группе низкого риска и составила всего 9,6 месяца против 29,5 месяца (pLog-Rank=0,03).

Одно-, 3- и 5-летняя выживаемость при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов составили 94,4±5,4%, 44,4±11,7% и 11,1±7,4%. В группе больных с наличием хотя бы одного неблагоприятного прогностического фактора однолетняя выживаемость составила 17,8±16,0%, у всех остальных пациенток клиническое прогрессирование развилось на втором году после хирургического лечения.

Таким образом, комбинированные операции в объеме экзентерации таза являются методом выбора в лечении местно-распространенных, первично-неизлеченных и рецидивных форм рака шейки матки, характеризующихся крайне агрессивным течением и высоким риском смерти при проведении консервативного (химио-лучевого) лечения. Возраст больных не должен определять показания к данной операции, однако у пациенток моложе 50 лет могут быть получены наиболее высокие результаты. Нерадикальное выполнение операции не улучшает результатов лечения пациенток с местно-распространенными, первично-неизлеченными и рецидивными формами рака шейки матки и в подобном случае от операции следует отказаться.

Операция должна включать удаление единым блоком всех пораженных органов малого таза. В ходе экзентерации таза должна выполняться тазовая лимфодиссекция, включающая удаление лимфатических тканей вокруг наружных и внутренних подвздошных сосудов и вокруг запирающего нерва от бифуркации аорты до запирающего отверстия с обеих сторон, при визуальных изменениях удаляются также лимфоузлы из пресакральной зоны. Лимфаденэктомия должна выполняться у всех больных, так как предвидеть наличие метастатического поражения лимфоузлов по данным предоперационного обследования невозможно. При этом состояние регионарных лимфатических узлов является крайне важным прогностическим фактором, метастатиче-

ское поражение лимфоузлов по данным послеоперационного гистологического исследование значительно снижает общую и безрецидивную выживаемость пациенток.

Ключевые слова: рак шейки матки, экзентерация таза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогинекология. Под редакцией проф. В.П. Козаченко // М, Медицина, 2005, 376 с.
2. Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Лебедев А.И., Нечушкина В.М., Усманова Л.Ш.. Радикальные операции при раке шейки. / Материалы VIII Российский онкологический конгресс. М., 22-24 ноября 2004 года.
3. Herbert. Cervical screening: why young women should be encouraged to be screened / A. // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care, 2008, v.34, p.21–25.
4. Mərdanlı F.A., Mansurov E.B., Nadirova T.A. və b. 2007-2009-cu illərdə Azərbaycan Respublikasında uşaqlıq boynu, uşaqlıq cismi və yumurtalıq xərçəngini ilə əəstələnmənin bəzi statistik göstəriciləri.// Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2010, №2, s.14-20.
5. Gao Y., Gao F., Zi Liu, Song Li-Ping. Treatment results of incomplete chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer.// Onco. Targets. Therapy, 2013, v.6, p.297–302.
6. Leitao M., D. Chi. Recurrent cervical cancer.// Curr. Treat. Options. Oncol, 2002, v.3, p.105–111.
7. Шостка К.Г., Павленко А.Н., Фокина А.В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения после тазовых экзентераций при местно-распространенном раке шейки матки.// Вопросы онкологии 2014, №3, с.319-322.
8. Lambrou N., Pearson J., Averette H. Pelvic exenteration of gynecologic malignancy: indications, and technical and reconstructive considerations.// Surg Oncol Clin N Am, 2005, v.14, p.289-300.
9. Marnits G., Kohler C., Muller M. et al. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer.// Gynecol. Oncol, 2006, v.103, p.1023-1030.
10. Fleisch M., Pantke P., Beckmann M., Schnuerch H. et al. Predictors for Long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancer.// J Surg Oncol., 2007, v.95, p.476-484.
11. Mourton S., Sonoda Y., Abu-Rustum N. et al. Resection of recurrent cervical cancer after total pelvic exsenteration.// Int J Gynecol Cancr, 2007, v.17, p.137-140.
12. Rezk Y., Hurley K., Carter J. et al. A prospective study of quality of life in patients undergoing pelvic exsenteration: Interim results.// Gynecologic Oncology, 2013, v.128, p.191-197.

MACROFOLLICULAR VARIANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

A. Aliyev
National Center of Oncology,
Azerbaijan Medical University, Baku

PAPİLAR QALXANABƏNZƏR KARSİNOMASININ MAKROFOLLİKULYAR VARIANTI

Ə.C Əliyev
Milli Onkologiya Mərkəzi,
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı,

Papilar qalxanabənzər karsinomasının makrofollikulyar variantı (PQKM) papilar qalxanabənzər karsinomasının (PQK) nadir bir histoloji növüdür. Biz təklif edirik ki, PQKM PQK-nın yaxşı differensiasiya olan bir variantdır, hansı ki, follikular hüceyrələrinin xüsusiyyətləri əsasında digər follikular tiroid xəstəliklərindən fərqlənməsi lazımdır.

Açar sözlər: papilar qalxanabənzər karsinoma, papilar qalxanabənzər karsinomasının makrofollikulyar variantı

Abstract: Macrofollicular Papillary Carcinoma can have vascular invasion and neoplastic spread into parenchyma so it can be diagnosed as carcinoma [1]. When the tumor is characterized minimally invasive, that means that it has some capsular invasion and it has a good prognosis for the patient if it is found and operated on time. Diagnosis of minimally invasive carcinoma can be sometimes challenging from histological point of views and some standards needs to be developed.

Invasive thyroid carcinoma protrudes beyond the capsule of the gland. The extrathyroid spread usually associated with worse prognosis so the management should be standardized. There are many prognostic factors and usually it should be referred to the table 1.

Usually patients are categorized in the three groups: high, intermediate and low risk. Also, the staging is differing for patients over and below 45 years of age and affects the 5 year survival rate.

For papillary carcinoma the 5-year relative survival rates by stage are 100% for stages I and II, 95.8% for stage III, and 45.3% for stage IV.

For follicular carcinoma the 5-year relative survival rates are 100% for stages I and II, 79.4% for stage III, and 47.1% for stage IV [2].

Specific prognostic factors are extremely important and include:

Histology: the cell type is one of the most predominant prognostic factors and influences other risk factors.

Age: at the time of diagnosis is a significant effected risk factor, e.g. well-differentiated thyroid carcinoma has a greater tendency to invade the surrounding structures in patients older than 40. Mortality rate increases significantly in patients older than 60.

Sex: females are at a higher risk of developing

thyroid nodules; however, males have a higher risk of thyroid cancer. Tumors are more aggressive and the prognoses are poorer in males than those in females.

Size of primary lesions: the larger the size of the tumor the greater the risk of vascular invasion or metastatic spread. Tumors greater than 1.5 cm carry a higher risk of recurrence and mortality.

Extracapsular or vascular invasion and metastatic disease are poor prognosis factors. Regional metastasis in papillary carcinoma correlates positively with the incidence of local recurrence. Well-differentiated thyroid cancer, which invades and paralyzes the recurrent laryngeal nerve, requires a wider resection. Distant metastases are rare in papillary cancers, but more often seen in follicular tumors, and are associated with poorer prognosis.

History of radiation is associated with higher risk of papillary carcinomas requiring more extensive resection to eradicate disease.

N1 Regional lymph node metastases

N1a Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal nodes)

N1b Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes

The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma (MFPTC) has large follicles, which contain colloid. In this article, we will present the case report. It is very important to distinguish between benign and malignant case. The histology of the resected specimen showed mostly macrofollicular structures lined by cells with nuclear characteristics of PTC [3, 4].

Papillary thyroid carcinoma (PTC) has many histological variants. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma (MFPTC) happens very rare

Table 1.

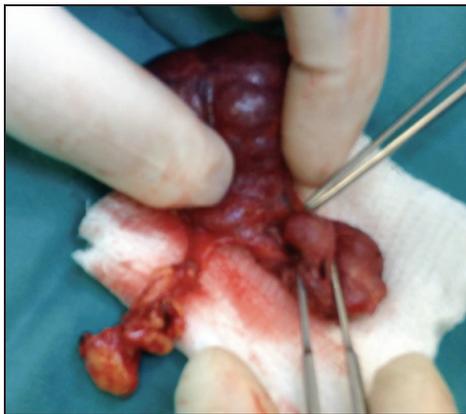
TNM staging for papillary and follicular carcinoma
<p>Primary tumor (T)</p> <p>TX Primary tumor cannot be assessed</p> <p>T0 No evidence of primary tumor</p> <p>T1 Tumor 2 cm or less in greatest diameter, limited to the thyroid</p> <p>T2 Tumor > 2 cm and < 4 cm in greatest diameter, limited to the thyroid</p> <p>T3 Tumor > 4 cm in greatest diameter and limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroidal extension (eg, extension to sternothyroid muscle or perithyroidal soft tissues)</p> <p>T4a Tumor of any size extending outside the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve</p> <p>T4b Tumor invading prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels</p>
<p>Regional lymph nodes (N)</p> <p>NX Regional nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastases</p> <p>N1 Regional lymph node metastases</p> <p>N1a Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal nodes)</p> <p>N1b Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes</p>
<p>Distant metastasis (M)</p> <p>MX Distant metastasis cannot be assessed</p> <p>M0 No distant metastasis</p> <p>M1 Distant metastasis</p>
<p>Stage grouping (for papillary and follicular carcinoma)</p> <p>Under 45 years of age</p> <p>Stage I Any T Any N Any M</p> <p>Stage II Any T Any N M1</p> <p>45 years of age and older</p> <p>Stage I T1 N0 M0</p> <p>Stage II T2 N0 M0</p> <p>Stage III T3 N0 M0</p> <p>T1 N1a M0</p> <p>T2 N1a M0</p> <p>T3 N1a M0</p> <p>Stage IVa T4a N0 M0</p> <p>T4a N1a M0</p> <p>T1 N1b M0</p> <p>T2 N1b M0</p> <p>T3 N1b M0</p> <p>T4a N1b M0</p> <p>Stage IVb T4b Any N M0 Stage</p>

and first described by Albores-Saavedra and colleagues in 1991 [5]. These authors reported 17 cases of a distinct variant of encapsulated papillary carcinoma, which could be confused with macrofollicular adenoma or a hyperplastic macrofollicular nodule in a nodular goiter [6, 7].

Macrofollicular papillary carcinoma has a predominance of macrofollicles (more than 50%). Usually the fine needle aspiration cannot diagnose the carcinoma because it is difficult to distinguish between the cancer, goiter and macrofollicular adenoma [8, 9].

The MFPTC is usually is not aggressive and has a low rate of metastases. The case, which we present, has no metastasis.

Case Report: A 27-year-old woman presented with an asymptomatic enlarging nodule of the right thyroid lobe. Ultrasonography revealed a diffusely enlarged right thyroid lobe with 5cm nodule and two hypoechogenic lesion on the left side which measured, the largest of which measured 2.5 cm in maximum dimension. FNA biopsy was performed, which showed follicular epithelial cells, with optically clear nuclei and nuclear grooves, suggestive of a diagnosis of PTC. Total thyroidectomy was performed with prophylactic paratracheal lymph node dissection. Histologically, each nodule was characterized by a well-encapsulated macrofollicular growth pattern, lined by large cuboidal cells, with optically clear, ground glass, focally overlapping nuclei with nuclear grooves, pseudo-inclusions, and occasional prominent nucleoli. The right lobe showed no evidence of carcinoma and the left side showed the macrofollicular papillary thyroid carcinoma (Pic.1a and 1b).



a)



b)

Pic. 1. Total thyroidectomy with prophylactic paratracheal lymph node dissection (a and b)

Discussion: PTC is the most common malignant tumor of the thyroid gland, comprising an estimated 80% of all thyroid cancers. The macrofollicular variant is regarded as one of the rarest histological variants of PTC. It was first described by Albores-Saavedra et al in 1991 [5]. This variant is recognized as a well-differentiated carcinoma formed by large follicles and nuclei with all the nuclear characteristics of PTC [10]. Women are affected more often than men. The presence of a number of macrofollicles in classical PTC or the conventional follicular variant of PTC is a common feature and can be seen both in the primary tumor and in the metastatic deposits. However, to pigeon hole the carcinoma as an MFPTC, more than 50% of the cross-sectional area of the tumor must be formed by macrofollicles, with a mean diameter of at least 200 μ m and the lining cells of the follicles must show the nuclear features characteristics of PTC. The MFPTC is usually

encapsulated, and the macrofollicles are lined by large cuboidal cells, with optically clear, focally overlapping nuclei, with pale, evenly distributed chromatin, nuclear grooves, pseudo-inclusions, and small eccentric nucleoli. The macrofollicles contain a dense and eosinophilic colloid, which is often scalloped or vacuolated. The first few studies of MFPTC have shown that it can be easily misdiagnosed as representing a benign lesion [6, 7].

The differential diagnosis includes macrofollicular adenoma, a hyperplastic macrofollicular nodule in a nodular goiter, and a macrofollicular variant of follicular thyroid carcinoma [11, 12]. To discriminate MFPTC from these other entities on FNA cytology, the pathologist should recognize the nuclear features characteristics of PTC, which are typically seen in MFPTC. Mesonero et al have suggested that ovoid and pear-shaped nuclei, nuclear hypochromasia, and nuclear grooves all contribute to the cytological diagnosis of MFPTC on FNA biopsy [13].

The prognosis of MFPTC is reported to be excellent, with a low incidence of metastases compared with conventional PTC or the columnar cell variant [14]. In

a series reported by Albores-Saavedra et al in 1996, two patients with a large-sized tumor, insular component and blood vessel invasion developed lung metastasis [15]. In 2009, Cardenas et al also reported two similar cases with aggressive behavior, represented by extra-thyroid extension, lymph node involvement, and bone and lung metastases [16]. The aggressive behavior of these cases may be related to capsular and/or vascular invasion. The various factors that are considered to be of prognostic importance in a patient with well-differentiated PTC are young age, small tumor size, and an absence of extra-thyroid extension or blood vessel invasion.

In conclusion, MFPTC is one of the rare histological subtypes of PTC. We have presented three additional cases of MFPTC, with favorable histological features. In all three cases, the carcinoma was completely encapsulated, and there was no evidence of extrathyroid and/or vascular invasion. We suggest that MFPTC is

a well-differentiated variant of PTC, which should be distinguished from other follicular thyroid lesions on the basis of the nuclear characteristics of the follicular cells. Cells should be viewed at high magnification, in both FNA biopsy slides and histopathology sections.

Key words: papillary thyroid carcinoma, macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma

REFERENCES

1. Nakamura T, Moriyama S, Nariya S, Sano K, Shiota H, Kato R. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. // *Pathol Int.* 1998, v.48, p.467–70.
2. Bongiovanni M, Gremaud M, Moulin CS, Scheidegger C, Biton C, Clément S. Macrofollicular variant of follicular thyroid carcinoma: A clinical, cytologic, morphologic, and image analysis study of a unique case. // *Ann Diagn Pathol.*, 2009, v.13, p.101–5.
3. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathology study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. // *Cancer*, 1985, v.55, p.805–28.
4. Gamboa-Dominguez A, Vieitez-Martinez I, Barredo-Prieto BA, Richaud-Patin Y, Herrera ME, Angeles-Angeles A. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A case and control analysis. // *Endocr Pathol.*, 1996, v.7, p.303–8.
5. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 17 cases. // *Hum Pathol.*, 1991, v.22, p.1195–205.
6. Fadda G, Fiorino MC, Mule A, LiVolsi V. Macrofollicular encapsulated variant of papillary thyroid carcinoma as a potential pitfall in histologic and cytologic diagnosis: A report of 3 cases. // *Acta Cytol.*, 2002, v.46, p.555–9.
7. Ravindra S, Niveditha SR, Geethamani V, Rangaswamy R. Macrofollicular encapsulated papillary thyroid carcinoma: A case report. // *Indian J Pathol Microbiol.* 2006, v.49, p.24–6.
8. Hirokawa M, Shimizu M, Terayama K, Kanahara T, Sonoo H, Manabe T. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: Report of a case with fine needle aspiration findings. // *Acta Cytol.*, 1998, v.42, p.1441–3.
9. Woyke S, Al-Jassar AK, Al-Jazzar H. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy: A case report. // *Acta Cytol.* 1998, v.42, p.1184–8.
10. Loru TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. // *Semin Surg Oncol.*, 1995, v.11, p.246–55.
11. LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL. Papillary carcinoma. In: De Lellis, Lloyd R, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* Lyon France: IARC Press, 2004, p.57–66.
12. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, Bubendorf L, Tornillo L. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. // *Arch Pathol Lab Med.*, 2004, v.128, p.54–8.
13. Mesonero CE, Jugle JE, Wilbur DC, Nayar R. Fine needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. // *Cancer*, 1998, v.84, p.235–44.
14. Gaertner EM, Davidson M, Wenig BM. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma: Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. // *Am J Surg Pathol.*, 1995, v.19, p.940–7.
15. Albores-Saavedra J, Housini I, Vuitch F, Snyder WH. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. // *Cancer*, 1997, v.80, p.1110–6.
16. Cardenas MG, Kini S, Wisgerhof M. Two patients with highly aggressive macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma. // *Thyroid*, 2009, v.19, p.413–6.

QIDA BORUSU-PLEVRAL FİSTULUN FORMALAŞMASI İLƏ AĞIRLAŞAN PNEVMONEKTOMİYA: KLİNİKİ MÜŞAHİDƏNİN ŞƏRHİ

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

PNEUMONECTOMY COMPLICATED BY ESOPHAGO-PLEURAL FISTULA FORMATION – THE CLINICAL CASE REVIEW

A.Soltanov, R.Bagirov, A.Hatamov
National Center of Oncology, Baku

We consider that formation of esophageal anastomosis in case of residual pleural cavity's empyema due to postpneumonectomy esophago-pleural fistula is more purposeful than antesternal anastomosis according to its functional and cosmetic characteristics. Clinical observation confirms that possibility of resolving of residual pleural cavity's empyema after fistula liquidation could justify for esophageal resection in case of empyema and this treatment modality is reasonable to be implemented in clinical practice.

Key words: lung cancer, esophago-pleural fistula, pneumonectomy.

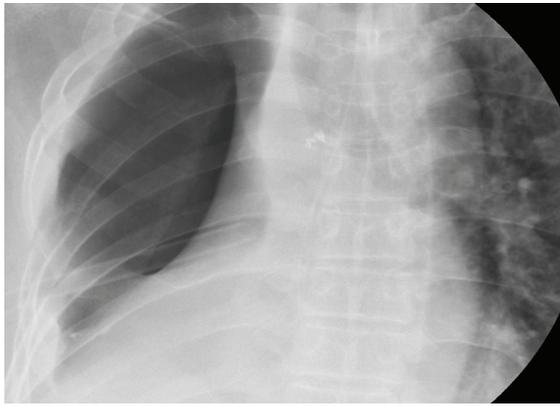
Pnevmonektomiyadan plevranın empiemasının ən çox rast gəlinən səbəbi bronxial fistullardır ki, bu da postpnevmonektomik ağırlaşmaların 1,0-5,0% təşkil edir [7]. Pnevmonektomiyadan sonra qida-borusu plevral fistulun yaranması çox nadir rast gəlinən və ciddi ağırlaşmalardan biridir, 0,5-1,0% təşkil edir [2, 5, 6, 7]. Mövcud ağırlaşmadan sonra letallıq 37,0%-ə çatır [3]. Qida-borusu plevral fistul daha çox sağtərəfli pnevmonektomiyadan sonra rast gəlinir [9]. Ezofaqoplevral fistul şərti olaraq formalaşma müddətinə görə ilkin əməliyyat sonrası və gecikmiş əməliyyat sonrası olmaqla 2 qrupa ayrılırlar. Şerti olaraq əməliyyatsonrası dövrün birinci 3 ayı müddətində formalaşmış fistullar ilkin və daha sonrakı müddət ərzində formalaşmış fistullar isə gecikmiş hesab edilir [1;4;5;6;10]. Uyğun olaraq gecikmiş ezofaqoplevral fistulun səbəbi pnevmonektomiyadan sonrakı bu və ya digər səbəblərdən baş vermiş “Qalıq plevral boşluğun” empieması və residiv şiş olduğu halda, ilkin ezofaqoplevral fistulun səbəbi isə birbaşa cərrahi əməliyyatla əlaqədar olan səbəblərdir [4, 6, 7]. Ezofaqoplevral fistulların formalaşması mexanizmi hələ ki, tam aydın deyil, belə ki, müxtəlif mülahizələr sürülməkdədir. Buna baxmayaraq ədəbiyyat məlumatlarına əsasən ilkin fistulun yaranmasının əsasən üç səbəbi daha məntiqə uyğun hesab edirlər, belə ki, birinci səbəb kimi qida borusunun bilavasitə zədələnməsi ilə əlaqədar formalaşmış fistul, bu ilkin əməliyyatsonrası dövrdə özünü aşkar biruzə verir və divararalığında aparılmış geniş limfodisseksiya ilə əlaqələndirilir [1, 6]. İkinci səbəb kimi qida borusunun qan dövrünün pozulması ilə əlaqədar formalaşmış fistul göstərilir və nəhayət qida borusu divertikulunun zədələnməsindən sonra formalaşmış fistulu üçüncü səbəb kimi qeyd etmək olar [2]. Bronxoplevral fistul və

digər səbəblər ilə əlaqədar yaranmış plevranın empieması fonunda ikincili olaraq formalaşmış gecikmiş ezofaqoplevral fistul haqqında müxtəlif kliniki müşahidələrə rast gəlinir [1, 4, 7]. Ezofaqoplevral fistul daha çox qida borusunun aşağı döş şöbəsinə formalaşır.

Qida borusu-plevral fistulun diaqnostikası çətin deyil. Belə ki, plevral mayədə qida qalıqlarının aşkar edilməsi əsas əlamətlərdən biridir və daha sonra rentgen kontrast müayinənin aparılması ilə fistulun lokalizasiyasını, endoskopik müayinə ilə isə ölçülərini dəqiqləşdirmək mümkündür [5, 6, 9]. Pnevmonektomiyadan sonra baş vermiş qida borusu-plevral fistulların müalicəsi çətin, uzunmüddətlidir, bir-sıra hallarda uğursuzluqla nəticələnir. Bu bir tərəfdən ayrı-ayrı müəlliflər tərəfindən şərh edilmiş təsadüflərin azsaylı olması ilə bağlı konkret müalicə taktikasının olmaması, digər tərəfdən isə formalaşmış fistulun ölçüsündən, lokalizasiyasından və ələxsus yaranmasının patogenetik mexanizmləri və qoşulmuş yeni fəsadların inkişafı ilə bağlı olur. Müalicənin əsasən üç istiqaməti təyin olunur. Bunlara fistulun ləğvinə yönəlmiş müalicə tədbirləri, rəşional seçilmiş parenteral və enterostomanın formalaşdırılması ilə enteral qidalanmanın təmin edilməsi və infeksiyonun bakterioloji kontrolu ilə empiem plevral boşluğun sanasiyası tədbirləri aiddir [2]. Göründüyü kimi müalicənin əsas prinsipi fistulun ləğvinə yönəlmiş müalicə tədbirləri təşkil edir. Bir qrup tədqiqatçılar böyül piylik və yaxud böyük döş əzələsinin qidalandırıcı ayaqcıq üzərində olan loskut ilə fistulun qapadılması və empiem plevral boşluğun həcmnin azaldılması baxımından torakoplastikanı təklif etdikləri halda [3;5;7;8;10], digər qrup tədqiqatçılar isə fistulun ləğvinin daha radikal həlli yolu kimi görürlər. Belə ki, antesternal formalaşdırıl-



Şəkil 1. Şağ baş bronxu obturasiya edərək sağ ağciyərin total atelektazına səbəb olan mərkəzi şiş.



Şəkil 2. Döş qəfəsi orqanlarının peros kontrastlaşdırılmadan öncə rentgenoloji müayinəsi.

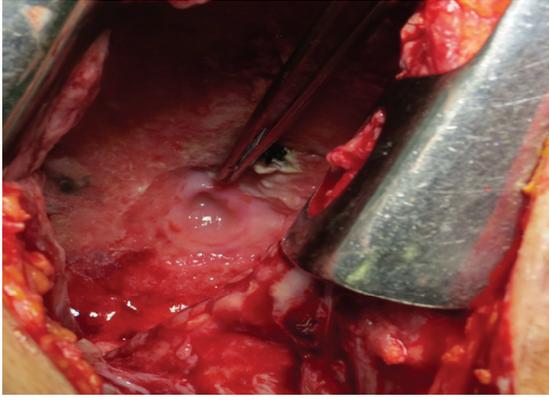
Şəkil 3. Kontrast maddənin bir hissəsi sağ "qalıq" plevra boşluğunda təyin edilir.

mış gastroezofaqoplastikanın və "Qalıq" plevral boşluğun sonrakı sanasiyası ilə əldə edilmiş uğurlu nəticələr haqqında məlumatlar mövcuddur [1, 2, 4]. Bizim fikirimizcə bu və ya digər cərrahi müalicə taktikasının seçilməsi ilk növbədə fistulun ölçüsündən, ağırlaşmanın müddətindən və uyğun olaraq xəstənin funksional vəziyyətindən asılıdır. Kiçik ölçülü fistullar konservativ yolla sağala bilər [3]. Lakin daha iri ölçülü fistulların müalicəsi bir sıra özəllikləri və müxtəlif baxışlar ilə fərqlənir. Bundan əlavə uğursuz konservativ müalicədən sonra kiçik ölçülü fistullarda böyül piylik və yaxud böyük döş əzələsinin qidalandırıcı ayaqcıq üzərində olan loskutu ilə fistulun qapadılması daha məqsədəuyğundur. Lakin, iri ölçülü fistullar zamanı, ələxsus onun qida borusunun distal şöbələrində yerləşməsi zamanı mədə şirəsinin daha çox "aşılacağı" təsirinə məruz qaldığı üçün gastroezofaqoplastika daha məqsədəuyğun hesab edilə bilər. Bu baxımdan bir sıra tədqiqatçılar plevranın empieması fonunda formalaşdırılmış qida borusu anastomozunun tutmamazlığının (natamamlığı) yüksək riski ilə əlaqədar olaraq boyun nahiyəsində formalaşdırılmış anastomoz ilə antesternal gastroezofaqoplastikadan sonra uğurlu nəticələrin alındığını qeyd edirlər [1, 2, 4]. Lakin, tibbi ədəbiyyat mənbələrində "Qalıq" empiem plevral boşluqda irinli empiema fonunda formalaşdırıl-

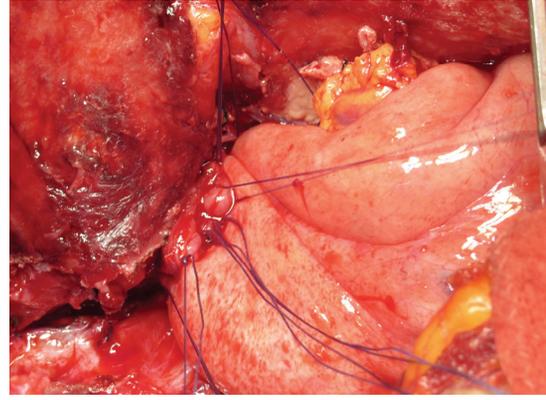
mış qida borusu-mədə anastomozu haqqında məlumat verilmir. MOM-nin torakal onkologiya şöbəsində sağ ağciyərin mərkəzi xərçənginə görə pnevmonektomiya həcmində əməliyyat keçirmiş xəstədə inkişaf edən qida borusunun orta döş şöbəsinin fistulasının uğurlu cərrahi həllinin kliniki müşahidəsini şərh edirik.

Xəstə S.M. 63 yaşında 07.04.2014 tarixdən Milli Onkologiya Mərkəzində torakal onkologiya şöbəsinə sağ ağciyərin total atelektazı ilə müşayət olunan yüksək differensiasiyalı yastı epitel xərçəngi (pT3N0M0) diaqnozu hospitalizasiya edilmişdir. Aparılmış müayinələr nəticəsində sağ ağciyərin kökündə yerləşərək karinadan 0,5 sm distal məsafədə sağ baş bronxu obstruksiya edən və sağ ağciyərin total atelektazına səbəb olan, atelektatik ağciyər parenximasından çox zəif seçilən, 3,5x2,9 sm təxmini ölçülü şiş aşkar edilmişdir (Şəkil 1).

15.04.2014 tarixdə xəstəyə sağtərəfli pnevmonektomiya icra edilmişdir. Cərrahi əməliyyatın 9-cu sutkasında xəstənin ümumi bədən hərəkətinin 39,00C kimi qalxması, ümumi zəiflik, halsızlıq şikayətləri meydana gəlmişdir. 24.04.2014 tarixdə sağ "qalıq" plevral boşluğun punksiyası zamanı irinli möhtəviyyat alındığından sağ "qalıq" plevral boşluğun irinləməsi-empieması diaqnozu müəyyən edilmişdir. Bu səbəbdən sağ plevra boşluğu drenə edilmişdir və müntəzəm qaydada sana-



Şəkil 4. Ezofaqoplevral fistulun intraoperasion görünüşü.



Şəkil 5. Sağ baş bronxun güdülü altında qida borusu-mədə anastomozunun formalaşdırılması etapi.

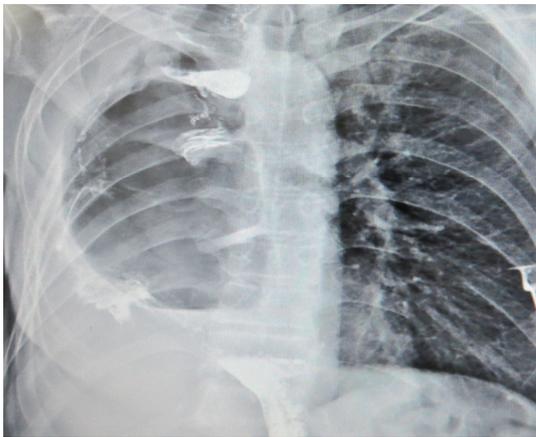
siyası tədbirləri aparılmışdır. Plevral yuyuntunun xarakteri dinamiki olaraq dəyişmiş, 2-3 gündən sonra isə qida qalıqlarını xatırlamışdır. Bunları nəzərə alaraq qida borusu-plevral fistulaya şübhə yaranmışdır. 01.05.2014 tarixdə xəstəyə “Brilliyant yaşılı” içirdilmişdir və həmə rəngləyici maddənin plevral drenajla xaric olması qeyd olunduğundan kliniki olaraq sağtərəfli qida borusu-plevral fistula təsdiqlənmişdir. Xəstəyə nazo-qastral zond qoyulmuş və parenteral yolla bəstlənmişdir. 01.05.2014 – 20.05.2014 tarixlərinə kimi sağ plevra boşluğunun müntəzəm qaydada yuyularaq (NaCl-0,9%; betadin, dioksidin və s.) sanasiya edilməsi tədbirləri aparılmışdır. 16.05.2014 tarixdə dinamiki rentgen-kontrast müayinə zamanı sağtərəfli qida borusu-plevral fistulda müsbət dinamika qeyd olunmamışdır, belə ki, kontrast maddənin iri porsiyalarla daha çox sağ “qalıq” plevral boşluğa axını izlənmişdir (Şəkil 2 və 3).

19.05.2014 tarixdə ezofaqoskopiya zamanı ön kəsici dişlərdən 30,0 sm məsafədə qida borusunun sağ yarımdairəsi üzrə sağ plevra boşluğuna açılan 1,0 sm diametrlili fistula və onun vasitəsilə sağ “qalıq” plevral boşluqdan irinli mayenin qida borusunun mənfəzinə axını qeyd edilmişdir. Xəstə həkim-endoskopistlə müzakirə olunmuş, fistulun lokalizasiyasını nəzərə alaraq qida borusunun stentləşdirilməsi stentin dislokasiya etməsi ehtimalının böyük olması səbəbindən məqsədəuyğun

sayılmamışdır. Xəstə MOM-nin torakal onkologiya şöbəsində müzakirə olundu. Aparılmış konservativ müalicənin effektivliyini, fistulun ölçülərini nəzərə alaraq xəstəyə qida borusunun döş şöbəsinin subtotal rezeksiyası, geniş mədə dilimi ilə ezofaqoplastika, sağ plevra boşluğunun sanasiya və drenə edilməsi həcmli cərrahi əməliyyat planlaşdırıldı.

21.05.2014 tarixdə qida borusunun döş şöbəsinin subtotal rezeksiyası, geniş mədə dilimi ilə biretaplı ezofaqoplastika, qidalandırıcı yeyunostomanın formalaşdırılması həcmli cərrahi əməliyyat icra edildi (Şəkil 4 və 5).

Əməliyyatsonrası dövr fəsadsız keçmişdir. Əməliyyatsonrası dövrün ilkin sutkalarından “qalıq” plevral boşluqdan əvvəl qeyd olunan irinli möhtəviyyatın artıq xaric olmaması və onun seroz xarakterli maye ilə əvəz olunması qeyd edilmişdir. Xəstə həm parenteral, həm də yeyunostoma vasitəsilə enteral yolla qidalandırılmışdır. Əməliyyatın VIII sutkasında qida borusu-mədə anastomozunun rentgenoloji müayinəsi zamanı anastomoz natamamlığı inkar edilmişdir. Enteral qidalanmaya 9-cu sutkadan başlanılmışdır. Xəstə kafi vəziyyətdə klinikadan yazılmışdır və hazırda təqib olunur. 4 ay sonra kontrol müayinələr zamanı ağciyər xərçənginin proqresi qeyd olunmur, somatik və funksional durumu qənaətbəxşdir (Şəkil 6 və 7).



Şəkil 6 və 7. Döş qəfəsi orqanlarının KT və rentgenoloji müayinəsi. Cərrahi əməliyyatdan 4 ay sonra. Mədə transplantatı tamamilə sağ “qalıq” plevra boşluğunda yerləşmişdir.

Beləliklə, pnevmonektomiyadan sonra ezofa-qoplevral fistul ilə əlaqədar yaranmış “qalıq” plevral boşluğun empieması fonunda formalaşdırılmış qida borusu anastomozu öz funksionallığı və kosmetik effektivliyi ilə antesternal ezofaqoplastikadan daha məqsəduyğun sayıla bilər. Kliniki müşahidə ona dəlalət edir ki, “qalıq” plevral boşluğun empiemasının fistulun ləğv edilməsindən sonra aradan qalxa bilməsi səbəbindən empiema fonunda qida borusunun rezeksiyası daha məqsəduyğun sayıla və cərrahi praktikaya daxil edilə bilər.

Açar sözlər: ağciyər xərçəngi, ezofaqoplevral fistul, pnevmonektomiya.

ƏDƏBİYYAT

1. Dosios T, Karavokyros I, Felekouras E, Sigala F, Pikoulis E, Spyarakos S, Papalambros E. Presternal gastric bypass for late postpneumonectomy esophagopleural fistula.// *Dis Esophagus*. 2005, v.18, p.202–203.
2. Inoue M, Nakanishi R, Osaki T, Yoshimatsu T, Yasumoto K. Esophagopleural fistula originating from diverticulum after pneumonectomy. A case report and review of the literature.// *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999, v.40, p.761–763.
3. Karaśkiewicz S, Lukiański M, Rzepecki MW. Esophagopleural fistula; a rare complication after pneumonectomy (author's transl).// *Thoraxchir Vask Chir*. 1978, v.26, p.70–73.
4. Kim J, Park J, Moon S, Park K. A new surgical technique for spontaneous esophagopleural fistula after pneumonectomy: cervical esophagogastrostomy via presternal and subcutaneous route, using a thoracic esophageal mucosal stripping.// *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013, v.61, p.496–498.
5. Lauwers P, Van Schil P, Schroyens W, Fierens H, Vanmaele R, Eyskens E. Oesophagopleural fistula--a rare sequel of pneumonectomy.// *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996, v.44, p.266–270.
6. Massard G, Wihlm JM. Early complications. Esophagopleural fistula.// *Chest Surg Clin N Am*. 1999, v.9, p.617–631.
7. Magistrelli P, Janni A, Angeletti C. Late esophageal fistula complicating early postpneumonectomy empyema.// *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996, v.10, p.803–805.
8. Mud H, van Houten H, Slingerland R, Sonneveld P, Kho S. A modified pectoralis muscle flap for closure of postpneumonectomy esophagopleural fistula: technique and results.// *Ann Thorac Surg*. 1987, v.4, p.359–362.
9. Van Den Bosch J, Swierenga J, Gelissen H, Laros C. Postpneumonectomy oesophagopleural fistula.// *Thorax*. 1980, v.35, p.865–868.
10. Yamaguchi A, Moro H, Iizuka M, Sugawara M, Hirono T, Miyashita K. Postpneumonectomy esophagopleural fistula--successful one-stage repair with omental flap and thoracoplasty.// *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1989, v.37, p.2202–2206.

РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ КОНКУРЕНТНОМ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ

*И.Г. Исаев, Н.М.Аскеров, Н.Г.Гулиева, Р.Р.Казиева, К.И.Казимов,
З.М. Гасанова, С.Ю. Алиева., Г.Р.Гаджи
Национальный центр онкологии, г.Баку*

REACTIONS AND COMPLICATIONS IN THE COMPETITIVE RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

*I. Isaev, N. Askerov, N. Guliyeva, R. Kazieva, K. Kazimov,
Z. Hasanova, S. Aliyeva, G. Gadzhi
National Centre of Oncology, Baku*

This article deals with analyses of radiation toxicity in head and neck tumors which have been observed during accelerated hyperfractionated radiotherapy with and without anticancer drugs.

It also includes complex profilactic and treatment measures.

Key words: nasopharyngeal cancer, hyperfraction regime, 5-fluorouracil, cisplatin.

Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи сопровождается с облучением значительных объемов тканей: патологического очага, зон регионарного метастазирования, и при этом в зону воздействия ионизирующего излучения попадают прилегающие здоровые ткани и органы [2, 6]. В результате облучения нормальных тканей и органов возникают лучевые реакции и осложнения различной степени тяжести, которые существенным образом ухудшают качество жизни пациентов, а иногда приводят к летальным исходам. Это обстоятельство является неизбежным при лечении больных методом дистанционной гамматерапии, который на сегодняшний день является ведущим для рака носоглотки [1, 5, 7].

При проведении лучевой терапии рака головы и шеи воздействию ионизирующего излучения попадают следующие области и органы. В первую очередь следует отметить, что кроме головного и шейного отдела спинного мозга, все 12 черепных нерва, проходящих через отверстие костей мозговой и лицевой части черепа входят в поле облучения. При этом одновременно воздействию ионизирующего излучения подвергаются тело клиновидной кости, височная, скуловая кость, решетчатая пластинка решетчатой кости, носовая части лобной кости, верхняя и нижняя челюсть, артерии, вены, нервные сплетения, оро-, гипо-, парафаренгеальная, каротидная зона, мягкие ткани- кожа и подкожные клетчатки и мышцы, слизистая оболочка полости рта, глотки, гортани, шейного отдела пищевода, полость носа, твердое небо, параназальные синусы, орбита и орбитальное отверстие, щитовидная железа, гортань, шейный отдел пищевода, слюнные железы и зубы [2, 3, 7].

Для лечения пациентов раком носоглотки более эффективным является осуществление радиотерапии в ускоренном гиперфракционном режиме в комбинации с цисплатин+5фторурацилом (“золотой стандарт”) [2, 4]. Однако, побочные эффекты данного метода лечения изучены недостаточно, что послужило основанием для проведения настоящего анализа.

Материал и методы. В работе проанализированы результаты лечения 118 больных раком носоглотки, которые находились в состоянии полной ремиссии после химиолучевого лечения. Больные в зависимости от тактики лечения были распределены на 3 группы:

1- группа, 38 больных, после ускоренного гиперфракционного режима облучения (лучевая терапия в РОД 1,6 Гр 2 раза в сутки, до СОД 70-74 Гр);

2 группа- 50 больных, после радиотерапии, идентичной 1 группе, но в комбинации с 5 фторурацилом (в 1 и 5 дни недели в дозе 400 мг/м²) и цисплатином (20 мг/м², в 1 и 5 дни лечения);

3 группа- 30 больных, лучевая терапия в классическом режиме фракционирования дозы (СОД 70-74 Гр).

При топо-, дозиметрической подготовке осуществления программы радиотерапии мы руководствовались рекомендациями 50 и 62 Международной комиссии по радиационным единицам International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 50 «Назначение, регистрация и отчет о терапии пучками фотона» (Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy)- 1993 года и приложение к этому документу 1999 года - ICRU Report 62).

Для оценки побочных явлений использовали классификацию RTOG (Radiation Treatment Oncology Group- Acute Radiation Links), EORTC (Европейской организацией по радиотерапии рака- Late Radiation Morbidity Scoring Schema, RTOG/EORTC) и CTCAE 2012, (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) Национального института рака США [1,5].

Во всех вышеуказанных классификациях степени тяжести побочных проявлений разделяются на 5 категорий:

- 0 = Побочных явлений нет;
- 1 = Слабовыраженные осложнения;
- 2 = Умеренно-выраженные осложнения;
- 3 = Выраженная реакция;
- 4 = Опасные для жизни осложнения;
- 5 = Смерть в результате осложнений проводимой терапии.

Статистическая обработка полученных данных

осуществлялась Microsoft Excel 97 в операционной системе Windows'98. Относительные показатели рассчитывались в % от общего количества наблюдений (P). Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Через 1 месяц после завершения планируемого лечения больные подвергались контрольному клинико-инструментальному обследованию. При этом изменения со стороны носоглотки, а также отдельных органов и систем складывались из пострadiационных осложнений, или же, сочетания последнего с остаточной опухолью (у больных с неполной регрессией). В связи с этим, мы изучали пострadiационные реакции и осложнения после завершения радиотерапии у больных, у которых в результате лечения была достигнута пол-

Таблица 1. Побочные явления лечения у больных раком носоглотки при осуществлении лучевой терапии (критерии RTOG, RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema, CTCAE v.3.0)

Реакции	1 группа (38 б-х)	2 группа(50 б-х)	3 группа (30 б-х)
Конституциональные симптомы			
Усталость:	21 (55,3±4,9%)	38 (76±4,6%)	16 (53,3±5,2%)
1 степень	15	32	11
2 степень	6	6	5
3 степень	-	-	-
4 степень	-	-	-
Бессонница:	13 (34,3±5,4%)	19 (38±5,6%)	11(36,7±4,8%)
1 степень	12	14	9
2 степень	1	4	2
3 степень	-	1	-
4 степень	-	-	-
Потливость:	23 (60,5±6,4%)	27 (54,0±4,8%)	13(43,3±5,2%)
1 степень	21	25	12
2 степень	2	1	1
3 степень	-	1	-
4 степень	-	-	-
Похудание:	15 (39,5±6,1%)	22 (44±4,7%)	11(36,6±7,2%)
1 степень	10	17	8
2 степень	5	5	2
3 степень	-	-	2
4 степень	-	-	-
Тошнота:	8	21	4
	30,4±5,4%	42±6,3%	13,3±3,9%
1 степень	6	9	4
	15,8±4,5%	18±3,9%	13,3±3,6%
2 степень	2	11	-
	5,3±2,6%	22±4,9%	-
3 степень	-	1	-
	-	2±1,1%	-

ная регрессия опухоли, то есть клинический эффект остаточной опухоли отсутствовал.

В таблице 1 представлены данные общих реакций (конституциональные симптомы) лучевой терапии больных раком носоглотки во время и в ближайшее время после завершения лечения.

Из 30 больных в 1 группе усталость наблюдалась у 21 (55,3%): из них у 15 – слабовыраженная, а у 6 – умеренновыраженная. Бессонница отмечалась у 13 (34,3%), из них 12 пациентов имели слабовыраженные проявления, 1 в умеренновыраженной форме. Потливость наблюдали у 23 (60,5%): из них у 21 этот симптом был невыраженным, а у 2 – умеренновыраженным. Симптом похудения установлен у 15 (39,5%) больных в этой группе, из которых у 10 отмечалась небольшая потеря веса и у 5 – потеря веса была значительной. Во 2 группе, где пациентам лучевая терапия осуществлялась в ускоренном гиперфракционном режиме, из 50 пациентов на усталость во время и в ближайшее время после окончания лечения жаловались 38 (76%) больных, из которых у 32 этот симптом был слабовыражен, а 6 жаловались на постоянную усталость.

Нарушение сна отмечалось у 19 (38%): из них 14 пациентов страдали слабовыраженной и 4 умеренновыраженной бессонницей, а у 1 – стойкое нарушение сна. Повышенная потливость наблюдалась у 27 (54,0%), из них 25 больных жаловались на слабовыраженную потливость, 1 – умеренновыраженную, а у 1 – в тяжелой форме. У 22 (44%) пациентов этой группы отмечалось похудание: из них у 17 потеря веса была незначительной, а у 5 – выраженное похудание. В 3 группе из 30 пациентов у 16 наблюдалась усталость (11- 1 ст., 5- 2 степени), у 11- бессонница (у 9- 1 ст., у 2-х 2 степени), у 13- потливость (у 12-1 ст., у 1 больного 2 степени) и у 11- похудание (8- 1 ст., 2 чел.- 2 ст., и 2 пациентов- 3 степени).

Таким образом, можно отметить что частота и выраженность конституциональных симптомов в группе стандартной лучевой терапии и в группе больных, которым проводилась лучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы облучения в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами практически не отличались. Также не установлено существенное влияние использования 5-фторурацила и цисплатина на выраженность этих реакций. Все эти симптомы купировались при проведении соответствующего консервативного лечения.

В таблице 2 представлены острые лучевые реакции отдельных тканей, органов и систем при проведении радиотерапии больным 1-3 групп.

Лучевая реакция со стороны кожных покровов выражалась в развитии в полях облучения при дозе $40,0 \pm 50$ Гр эпидермитов различной степени тяжести. Однако по завершению радиотерапии у всех пациентов наблюдались лучевые эпидермиты: в пер-

вой группе в 18,4% случаях 1-й, 57,9%- 2-й и в 23,7% случаях 3 степени тяжести. Эти же показатели для пациентов 2 группы составили у 70% больных 2-й, 28% 3-й и одного больного 4 степени тяжести. В 3 группе, где лучевая терапия осуществлялась в классическом режиме 2 и 3 степени эпидермиты встречались, соответственно, в 50% и 26,7% случаях. Таким образом, при проведении лучевой терапии в ускоренном режиме фракционирования дозы в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами лучевые реакции кожи тяжелой степени развивались значительно чаще, чем после классического курса радиотерапии. Данный факт, по-видимому, связан с поглощением высокой дозы энергии ионизирующего излучения в более короткие сроки.

Для профилактики пострadiационных реакций со стороны кожи больным с самого начала лучевой терапии рекомендовали «беречь» кожу в участках лучевого воздействия – не носить шерстяное, грубое нижнее белье, всячески избегать травм (при мытье, купании и т.д.) кожи. При развитии же эпидермитов 3-й степени лучевую терапию пациентам прерывали и проводили симптоматическое лечение, которое включало противовоспалительные средства и препараты, стимулирующие репаративную регенерацию. После промывания кожи (в полях облучения) слабым раствором фурациллина эти области смазывали метилурациловой мазью (10 %). При инфицировании пораженных участков, после обработки кожи раствором фурациллина, использовали антибактериальные мази (тетрациклиновая или другие). Следует отметить, что проводимые лечебные мероприятия позволяли в течении 10 ± 3 дней купировать явления эпидермитов. После этого лучевое лечение пациентам возобновлялось, однако у них в дальнейшем 1-2 раза в сутки кожу в облученных участках обрабатывали слабыми противовоспалительными растворами и смазывали метилурациловой, актовегиновой мазью или же маслами облепихи или шиповника.

В течение 3-х месяцев развитие лучевых осложнений 4 степени со стороны кожи наблюдали только у одного пациента 2-й группы.

При проведении лучевой терапии наиболее часто развиваются лучевые реакции со стороны слизистой глотки, гортани и шейного отдела пищевода, поскольку доза ионизирующего излучения на нормальную слизистую велика – аналогична дозе на опухоль. Мукозиты, реакции со стороны слизистой оболочки различной степени тяжести встречались у всех пациентов. В 1 группе мукозиты 2 степени наблюдались у 10,5%, 3 степени- 86,8%, 4 степени- 2,6% пациентов. Эти же показатели для больных 2 группы соответственно составили, 18%, 76%, 6%, 3 группы, 20%, 80% и 0% больных. Таким образом, по частоте и выраженности мукозитов в группах особых различий не было выявлено. Для профилактики лучевых реакций со сто-

Таблица 2. Острые лучевые реакции у больных раком носоглотки, получавших радиотерапию в самостоятельном варианте- через неделю после завершения лечения (RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring)

Острые побочные эффекты	Число больных		
	1 группа (38 чел.)	2 группа (50 чел.)	3 группа (30 чел.)
Кожа:	38-100%	50-100%	30-100%
• Фолликулярная, слабовыраженная или тусклая эритема, эпиляция и сухое шелушение, пониженная потливость (1 степени)	7 18,4±5,2%	-	7 23,3±2,6%
• Нежная или яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умеренный отёк (2 степени)	22 57,9±7,3%	35 70,0±3,3%	15 10,0±3,4%
• Сливной, влажный эпидермит, шелушение, выраженный отёк (3 степени)	9 23,7±4,4 %	14 28,0±5,3%	8 26,7±3,3%
• Изъязвление, некроз (4 степени)	-	1 2±1,3%%	-
Слизистая оболочка:	38	50	30
• Очаговое воспаление слизистой с серозно-кровянистым выделением, умеренные боли, требуются аналгетики (2 степени)	4 10,5±3,3%	9 18,0±2,9%	6 20,0±4,2%
• Выраженный сливающийся смешанной мукозит, требующий использования наркотиков (3 степени)	33 86,8±4,5%	38 76,0±3,4%	24 80,0±3,6%
• Изъязвление, геморрагия, некроз (4 степени)	1 2,6±1,8%	3 6±3,8	-
Слюнные железы:	38	50	30
• Небольшая сухость во рту, незначительная вязкая слюна, возможно изменение вкуса, металлический привкус - эти изменения не приводят к изменению привычного приема пищи, запивание жидкостей с пищей (1 степени)	4 10,5±2,1%	8 16,0±3,9%	3 10,0±2,3%
• Выраженная сухость во рту, тягучо- вязкая слюна, заметно измененный вкус (2 степени)	25 65,8±5,4%	24 48,±3,8%	16 53,3±6,6%
• Отсутствие слюны, извращение вкуса (3 степень).	9 23,7±4,9%	18 36,0±7,6%	11 36,7±3,5%
Глотка/пищевод:	38	50	30
• Слабая дисфагия или odynophagia, может требовать аналгетиков и мягкой диеты (1 степени)	3 7,9±3,8%	4 8,0±2,8%	9 30,±4,8%
• Умеренная дисфагия или odynophagia, может требовать аналгетиков, жидкой диеты (2 степени).	28 73,3±7,5%	39 78,0±3,6%	20 66,7±5,8%
• Выраженная дисфагия или odynophagia с обезвоживанием или потерей веса более 15 %. Требуется зондовое (назогастрал) или внутривенное парентеральное питание (3 степени).	7 18,4±4,6%	7 14,0±4,4%	1 3,3± 2,6%

Гортань:			
• Слабая или периодически возникающая охриплость, кашель, гиперемия, эритема слизистой оболочки (1 степени)	34 89,5±7,7%	39 78±5,7%	27 90±3,7%
• Стойкая охриплость, боли, иррадиирующие в ухо, боли в горле, очаговый отек, кашель. Требуется анальгетики, препараты против кашля (2 степени)	6 15,8%±5,4%	11 22,0±3,4%	7 23,3±6,7%
Гипотиреозизм (СТСАЕ v.3.0): 2 степени	2 5,3±3,1%	3 6±4,6%	1 3,3±1,2%
Отит	-	-	-
Энцефалопатия	-	-	-
Миелит	-	-	-
Кератит	-	-	-
Остеопорез	-	-	-
Лейкоциты (X 1000):			
• 3.0 - <4.0 (2 степени)	4 15,8±2,1%	7 14±4,7%	4 13,3±3%
• 2.0 - <3.0 (3 степени)	3 7,9±2,6%	4 8±3,7%	1 3,3±2,4%
Тромбоциты (X 1000):			
• 75 - <100 (1 степени)	3 7,9±2,6%	4 8±3,7%	2 6,7±3,4%
Гемоглобин (г л %):			
• 11-9.5 (1 степени)	2 5,3±3,1%	2 4±2,4%	1 3,3±1,2%
• <9.5 - 7.5 (2 степени)	2 5,3±3,1%	3 6±4,6%	3 10±5,4%

роны слизистой мы пациентам назначали полоскание горла со слабым раствором фурациллина, отваром ромашки и щелочно-масляные ингаляции, а также рекомендовали щадящий голосовой режим и антибиотики (с учетом чувствительности бактериальной флоры). Проведенные мероприятия позволили купировать эти явления и продолжать лучевую терапию.

Как известно ткани слюнной железы считаются относительно радиорезистентными. При облучении слюнной железы в дозе более 70 Гр происходит дегенерация ацинарного эпителия и развитие внутритканевого фиброза, что в свою очередь приводит к тяжелым последствиям. Пострадиационную ксеростомию различной степени тяжести мы наблюдали у всех пациентов. В 1 группе, где лучевая терапия осуществлялась в ускоренном гиперфракционном режиме, ксеростомию 1 степени наблюдали у 10,5% больных, 3-й степени- 65,8%, 3 степени- 23,7% пациентов. В то же время во 2 группе, где радиотерапия проводилась в сочетании с противоопухолевыми препаратами- 5 фторурацил и цисплатиной мукозиты 3 степени встречались значительно чаще, чем в

1 и 3 группах, соответственно, 36%, 23,7% и 10% пациентов.

Лучевую реакцию со стороны пищевода и глотки мы наблюдали у всех пациентов. Первые признаки этих явлений проявлялись в суммарной дозе 35-40 Гр и дальнейшем прогрессировали. При этом больные жаловались на жжение в горле и за грудиной, незначительное ухудшение проходимости пищевода. При фиброфаринго-гастроскопии у этих пациентов отмечались катаральные изменения – гиперемия и незначительный отек слизистой, которая местами была покрыта белыми налетами. В этих случаях больные жаловались на сильные боли в горле и шее при прохождении пищи, появление субфебрильной температуры. В анализах крови отмечались лейкоцитоз, ускоренное СОЭ (до 30 ± 6 мм/час). При фиброфарингогастроскопии со стороны слизистой оболочки глотки и шейного отдела пищевода наблюдались катаральные или же эрозивные (на фоне гиперемии и отека слизистой имелись множественные эрозии, легко кровоточащие и большей частью покрытые фибринозными налетами) изменения. Эзофагит и

фарингит 1 степени в 1-й группе встречали у 7,9%, во 2-й группе- 8,0% и 3-й группе- 30% пациентов. Однако, в 1 и 2 группах эти явления в дальнейшем у большинства больных прогрессировали- 2 и 3 степени реакций в указанных группах соответственно встречали 73,3% и 78%, 18,4% и 14%. В то же время, в 3 группе эзофагиты и фарингиты 2-3 степени наблюдали значительно меньше.

Для профилактики развития лучевых фарингитов и эзофагитов больным назначали щадящую диету, т.е. в их рацион входила только жидкая пища, и им запрещалось применять грубую, острую еду, чтобы избежать механической и химической травмы слизистой оболочки. При появлении первых признаков фаринго-эзофагита больным назначали антибиотики широкого спектра действия и растительные масла (в частности облепихи или же шиповника по 1 ст. ложке 3 раза в день за 10-15 мин до еды), спазмолитики. Поскольку период развития лучевых эзофагитов умеренной степени совпадал, как правило, с 3-й неделей проведения лучевой терапии, то мы облучение продолжали. С появлением лучевой реакции средней и тяжелой степени перерыв в 7-10 дней и осуществление симптоматической терапии позволял купировать эти явления. В дальнейшем лучевую терапию продолжали на фоне приема растительных масел (3-4 раза в сутки по 1 столовой ложке за 10-15 минут до еды). Следует отметить, что во всех трех группах частота и выраженность этих реакций особо не отличались. После завершения планированного курса лечения в течение 2-х недель эти явления полностью купировались.

При проведении лучевой терапии со стороны гортани у всех пациентов при дозе 40-45 Гр появлялись признаки ларингита 1 степени. Однако по окончании радиотерапии симптомы 2 степени ларингита встречались: в 1 группе- 15,8%, во 2 группе- 22,0% и 3 группе - у 23,3% пациентов ($p > 0,05$). Не установлена частота проявления радиационного ларингита 3 и 4 степени. Проведение симптоматической терапии позволяло купировать явления ларингита и успешно завершить запланированный курс радиотерапии.

Изучение гемопэтической системы во время лечения особых изменений не показало. Перед началом лечения установлено наличие небольшого нейтрофильного сдвига влево и умеренно ускоренного СОЭ, а также некоторая тенденции к лимфоцитопении. В результате лечения установлено снижение числа лейкоцитов до нижней границы нормы (у 23 больных). Установлен палочкоядерный сдвиг влево, увеличение числа эозинофилов и моноцитов, развитие лимфоцитопении. СОЭ в результате гамма-терапии у 76 пациентов ускорилось, у 16 – замедлилось, у остальных не изменилось.

Следует отметить, что изменения со стороны

периферической крови были нестойкими. При склонности к лейкопении пациентам назначали симптоматическое лечение. Поскольку у всех больных с умеренной лейкоцитопенией тенденция к дальнейшему снижению числа лейкоцитов отсутствовала, им лучевую терапию не прерывали.

Во время лечения у 6 пациентов наблюдали симптомы гипотиреодизма и проведение соответствующей заместительной терапии позволило купировать эти явления.

Через 3 месяца и в более отдаленные сроки (до 3-х лет) после завершения радиотерапии (см. таблица 3), как показывают данные комплексного обследования (клинического, рентгенологического, КТ и/или ЯМР, эндоскопического, цито- и гистологического), изменения со стороны облученных участков складывались из пострadiационных осложнений, или же, сочетания последнего с рецидивом опухоли. Поэтому побочные явления радиотерапии в отдаленные сроки мы изучали, учитывая вышеуказанный фактор.

В отдаленные сроки (от 1 года до 3-х лет), после окончания лучевого лечения, осложнения со стороны кожи 3 степени тяжести наиболее чаще встречались в 1-й и 2-й группах, где радиотерапия проводилась в ускоренном гиперфракционном режиме фракционирования в отдельности и в комбинации с противоопухолевыми препаратами, чем при классическом режиме (соответственно, 13,2% и 12,0%, 3,3%; $p < 0,05$). Очаговая атрофия, умеренная телеэкстазия, полная потеря волос- изменения 2 степени во всех изучаемых группах встречались одинаково- у 65-70% пациентов. Присоединение химиопрепаратов к лучевому лечению существенным образом на частоту и выраженность побочных явлений со стороны кожных покровов не влияли (таблица 5.4).

Постлучевые изменения со стороны подкожной клетчатки шейно-надключичной области различной степени тяжести - небольшое уплотнение и потеря подкожной клетчатки, умеренный бессимптомный фиброз, небольшая полевая контрактура (меньше 10%) или выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки, контрактуры более 10%, встречались во всех группах у большинства пациентов. Во 2-й группе, где радиотерапия в ускоренном гиперфракционном режиме осуществлялась в сочетании с 5 фторурацил и цисплатиной побочный эффект радиотерапии (осложнения тяжелой 3-й степени- выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки), встречался значительно чаще (8%), чем в остальных 1 и 3 группах (соответственно, 2,6% и 2,8%).

В поздние сроки после завершения лечения побочные явления со стороны слюнных желез встречались в 1-й и 2-й группах у всех и в 3-й группе у 28 из 30 пациентов. 1 степень реакции- небольшая сухость во рту, сохранение или слабый ответ на стиму-

Таблица 3. Поздние побочные реакции лучевой терапии у больных раком носоглотки (RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema)

Поздние лучевые реакции	Число больных		
	1 группа (38 чел.)	2 группа (50 чел.)	3 группа (30 чел.)
Кожа:			
• Слабовыраженная атрофия, изменение пигментации, незначительная потеря волос (1 степени)	8 21,1±6,8%	11 22,0±10,6%	8 26,7±3,9%
• Очаговая атрофия, умеренная телеэктазия, полная потеря волос (2 степени)	25 65,8±8,5%	33 66,0±7,7%	21 70,0±3,8%
• Выраженная атрофия, телеэктазия, занимающая все поле облучения (3 степени)	5 13,2±2,6%	6 12,0±3,6%	1 3,3±1,8%
Подкожная ткань:			
• Небольшое уплотнение и потеря подкожной клетчатки (1 степени)	25 65,8±7,8%	36 72,0±4,8%	36 120,0±6,0%
• Умеренный бессимптомный фиброз, Небольшая полевая контрактура (меньше 10%) (2 степени)	2 5,2±2,9%	5 10,0±4,4%	11 36,7±4,4%
• Выраженный фиброз и потеря подкожной клетчатки. Контрактуры более 10% (3 степени)	1 2,6±1,8%	4 8,0±3,2%	2 5,6±2,0%
Слюнные железы:			
• Небольшая сухость во рту, сохранение реакции на стимуляцию (1 степени)	33 86,8±6,7%	45 90,0±4,9%	26 86,6±3,6%
• Умеренная сухость во рту, слабый ответ на стимуляцию (2 степени)	3 7,9±6,3%	1 2,0±1,3%	2 6,7±2,6%
• Полная сухость во рту, отсутствие реакции на стимуляцию (3 степени)	3 7,9±6,3%	4 8,0±3,2%	-
Гортань:			
• Хрипота, незначительный отек (1 степени)	2 5,3±3,3%	4 8,0±3,7%	1 3,3±1,5%
• Умеренный отек, хондрит (2 степени)	1 2,6±1,4%	3 6,0±2,4%	2 6,7±2,8%
• Выраженный отек и хондрит (3 степени)	-	1 2,0±1,6%	-
Пищевод:			
• Незначительный фиброз, умеренное затруднение глотания твердой пищи, отсутствие болей при глотании (1 степени)	1 2,6±1,4%	2 4,0±2,3%	1 3,3±1,5%
Щитовидная железа (гипотиреозидизм-классификация STCAE v3):			
• Бессимптомный, показаний для лечения нет (1 степени).	17 44,7±3,9%	23 46,0±5,8%	13 43,3±6,4%
Имеются симптомы гипотиреоза, активность самостоятельного проживания сохранена ¹ , нуждается в заместительной терапии (2 степени)	7 18,4±6,4%	11 22,0±5,8%	6 20,0±5,7%
Отит:			
Наружный-серозный (2 степени)	1 2,6±1,4%	3 6,0±2,9%	-
Миелит (Синдром Лермитта)	-	1 2,0±1,6%	-
Артрит	1 2,6±1,4%	1 2,0±1,6%	-

Примечание:¹- активность ежедневного проживания, (activities of daily living- ADL) Выполнение задач каждодневной жизни, в частности самостоятельной прием пищи, ванны, использования туалета, телефона, выполнение работы по дому и т.д.

ляцию во всех изучаемых группах встречались одинаково 1-3 группах, соответственно, в 86,8%, 90% и 86,6% случаях. В то же время, 3 степени побочные явления мы наблюдали в группах, где пациентам проводилась лучевая терапия в ускоренном гиперфракционном режиме. Присоединение противоопухолевых препаратов к лучевому лечению на частоту и выраженность этих реакций не влияло.

Изучение частоты и выраженности постлучевых осложнений со стороны глотки, гортани и шейного отдела пищевода с использованием инструментальных методов обследования указывает на характерную картину состояния этих органов, которые не зависят от применявшейся методики лечения. Это различной степени рубцовое сужение, атрофия слизистой оболочки. При цито - гистологическом исследовании биоптатов во всех случаях найдены выраженные атрофические изменения слизистой, а также фиброзные изменения подлежащего слоя. Частота и выраженность лучевых реакций и осложнений не зависела от методов фракционирования дозы облучения и использования противоопухолевых препаратов.

Изучение состояния щитовидной железы в процессе лечения и в различные сроки после ее завершения проводилось путем исследования органа ультразвуковым исследованием и уровня гормонов органа - Т3, Т4 и ТСГ. У более 60% пациентов были выявлены симптомы гипотиреозидизма, из них у 25-30% пациентов снижение уровня гормонов более чем на 25% от исходных значений. Однако использование заместительной терапии (гормоны щитовидной железы) позволило купировать эти явления. Следует отметить, что через 6 месяцев после завершения лечения наблюдалась нормализация показателей щитовидной железы.

При динамическом наблюдении за больными, случай лучевого поражения спинного мозга, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки (до 3-х лет) после завершения лечения, мы наблюдали только в одном случае.

Таким образом, при проведении лучевой терапии больным раком носоглотки, со стороны отдельных тканей и органов развиваются лучевые изменения, и эти явления наиболее часты и более выражены при использовании агрессивных схем лечения - ускорен-

ном гиперфракционном режиме фракционирования дозы в самостоятельном варианте и в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Осуществление комплекса профилактических и лечебных мероприятий, в которых участвуют не только врачи-радиологи, онкологи, а также другие узкие специалисты (в частности, стоматологи, дерматологи, эндокринологи и др.), как правило, позволяют купировать побочные явления облучения и завершить запланированный курс лучевой терапии. Пострадиационные осложнения, развивающиеся в отдаленные сроки после завершения лучевой терапии, требуют динамического наблюдения за пациентами и интенсивного медикаментозного лечения.

Ключевые слова: рак носоглотки, гиперфракционный режим, 5- фторурацил, цисплатин

ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev J.Ə., İsayev İ.H. Bədxassəli şislərin müalicəsinin nəticələri, onların fəsadları, xəstələrin həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi kriteriyalarının müasir klassifikasiyaları. Onların praktikada tətbiqi./ Metodik tövsiyələr, Bakı, 2009, 98 s.
2. Agulnik M, Siu L. State-of-the-art management of nasopharyngeal carcinoma: Current and future directions.// Br J Cancer., 2005, v.92, p.799-806.
3. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients.// Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2006, v.64, p.47-56
4. Chua D, Ma J, Sham J, Mai H, Choy D, Hong M, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled data analysis of two phase III trials.// J Clin Oncol., 2005, v.23, p.1118-1124.
5. Cox J, Stetz, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology J Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).// Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, v.31, p.1341-1346.
6. Guigay J., S. Temam, J. Bourhis, J.-P. Pignon & J.-P. Armand. Nasopharyngeal carcinoma and therapeutic management: the place of chemotherapy.// Annals of Oncology, 2006, v.17 (Supplement 10), p.304-307.
7. Sciubba J, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy.// Lancet Oncol., 2006, v.7, p.175-83.
8. Yeh S., Tang Y., Lui C., Huang Y., Huang E. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone.// Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2005, v. 62, p. 672-679.

О ПРЕДПОСЫЛКАХ И ПЕРСПЕКТИВАХ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕГАСИСА В КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.Р.Гиясбейли, Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов, А.А.Кадырова
Национальный центр онкологии, Национальный НИИ
медицинской профилактики им.В.Ахундова, г.Баку

ABOUT PRECONDITIONS AND PERSPECTIVES OF PEGASYS APPLICATION IN CONSERVATIVE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

S.Giyasbeiliy, T.Mamedova, M.Mamedov, A.Kadiyrova
National Center of Oncology,
National Scientific Research Medical Preventive Institute named after V. Akhundov, Baku

The review contains basic information about real objective preconditions and real perspective of pegasis (pegildted alpha-2b-interferone) applications in conservative treatment of oncological patients. The authors noted that now pegasys is used only as an antiviral agent for therapy of viral infections and emphasized that it can be applied as an immunotropic and antitumor mean.

Key words: pegylated interferon

Первые попытки применения препаратов человеческого интерферона (ИФН) в онкологической клинике были предприняты более 30 лет назад [1]. Уже к началу 80-х гг XX в были разработаны технологии получения не только натуральных, но и более удобных и безопасных рекомбинантных (генно-инженерных) препаратов альфа-ИФН, обладающих высокой биологической активностью [2].

Вскоре было доказано, что эти препараты обладают выраженным антипролиферативным (в том числе противоопухолевым) действием и при парентеральном введении весьма эффективны при лечении ряда онкологических заболеваний [3].

Соответственно, ныне они уже на протяжении почти 30 лет широко и успешно используются в качестве противоопухолевых препаратов, рекомендуемых фирмами-производителями для включения в программы противоопухолевой химиотерапии (ХТ) волосатоклеточного лейкоза, хронического миелолейкоза, неходжкинских лимфом (и Т-клеточных лимфом кожи), множественной миеломы, рака почки и печени, меланомы, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных лиц и даже вирусассоциированных папилломатозов гортани и кожи [1, 3, 4].

Кроме того, препараты ИФН являются мощными стимуляторами активности врожденного иммунитета и, в частности, естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР) [5]. Именно с этим свойством ИФН связываются данные о том, что «добавление» этих препаратов к другим компонентам проводимой ХТ и лучевой терапии позволяет повысить эффективность лечения. Такой эффект отмечен при

раке яичников, мочевого пузыря, толстой кишки, назофарингеальном раке, базальноклеточном раке кожи, ходжкинских лимфомах, лимфолейкозе, плазмцитоме и гистиоцитоз-Х, а также при карциномах (гормонально активных опухолях поджелудочной железы) [6].

И, наконец, надо отметить, что препараты ИФН нашли применение в качестве этиотропного лечения вирусных гепатитов В (ГВ) и гепатита С (ГС), которые как интеркуррентные заболевания широко распространены среди онкологических больных (ОБ) [7].

Важное значение такого применения препаратов ИФН в онкологической клинике хорошо известно и демонстрируется следующими обстоятельствами и соображениями.

Во-первых, развитие этих инфекций у ОБ может стать причиной развития у них тяжелого гепатита, который на фоне проводимого противоопухолевого лечения (главное, ХТ) может обрести характер фатального заболевания [8]. Кроме того, наличие у этих ОБ клинически манифестных ГВ или ГС становится препятствием (причем порой, непреодолимым) для проведения больному противоопухолевой (как хирургической, так и консервативной) терапии [9].

Во-вторых, развитие этих инфекций у ОБ повышает риск усиления интоксикации, вызванной, с одной стороны, системным действием самой опухоли, а с другой стороны, проявлениями побочного токсического действия противоопухолевых препаратов и лучевыми реакциями [10].

Именно поэтому, онкологам, лечащим ОБ с та-

кими инфекциями, приходится менять тактику лечения основного заболевания и искать программы ХТ, позволяющие минимизировать риск усугубления дисфункции печени у таких больных [8].

В-третьих, протекая у ОБ даже в персистентно-субклинических формах, эти инфекции могут оказывать неблагоприятное влияние не только на метаболический статус, но и на иммунологическую реактивность этих больных [11]. В силу этого наличие у ОБ этих инфекций способно, подавляя ЕПР, снижать эффективность противоопухолевой защиты организма и, тем самым, косвенно стимулировать опухолевый рост [12, 13].

И, наконец, в-четвертых, даже при субклиническом течении, эти инфекции у ОБ способны снижать эффективность противоопухолевой терапии в виде отягощения течения онкологического заболевания и даже ухудшения отдаленного прогноза, по крайней мере, некоторых солидных злокачественных опухолей [14]. Так, в частности, в ряде клинических наблюдений, проведенных в г.Баку и г.Москве, было показано, что их наличие у больных раком молочной железы может играть роль самостоятельного фактора неблагоприятного прогноза этого заболевания [8, 9].

Эти обстоятельства и соображения позволяют даже а priori полагать, что не только этиопатогенетическое лечение клинически манифестных ГВ и ГС, но и активное подавление репродукции соответствующих вирусов при вызванных ими субклинических инфекциях может ослабить негативное влияние этих инфекций на течение, а в некоторых случаях, и прогноз онкологических заболеваний.

Эту точку зрения, как минимум, в отношении ОБ с инфекцией, вызванной вирусом ГВ (ВГВ), подтверждают полученные в ранее проведенном нами клиническом наблюдении, в котором группе получавших химиотерапию больных раком молочной железы и желудка в течение лишь 3 месяцев вводился препарат ИФН. Оказалось, что у большинства этих ОБ частота регистрации объективного эффекта лечения превосходила таковую у больных теми же опухолями, но не получавших препарат ИФН [16].

Данный факт позволил считать, что включение препарата ИФН в программу лечения ОБ, инфицированных ВГВ и вирусом ГС (ВГС) способно ослабить неблагоприятное влияние указанных инфекций, по меньшей мере, на течение названных онкологических заболеваний [9]. Иначе говоря, применение препаратов ИФН в лечении таких больных даже в качестве противовирусных средств может считаться важным компонентом их поддерживающей терапии [17, 18].

Между тем, как уже отмечалось выше, препараты ИФН, наряду с противовирусной активностью, обладают и прямой противоопухолевой активностью, что

позволяет рассматривать их как средства не только для поддерживающей, но и для каузальной терапии.

Однако, к этому нельзя не добавить и то, что препараты ИФН, будучи способны стимулировать эффекторные факторы врожденного иммунитета и, в частности, ЕПР, могут проявлять терапевтический эффект и при злокачественных опухолях, которые являются малочувствительны к прямому противоопухолевому действию ИФН [1]. Это позволяет рассматривать их и как средства патогенетической терапии онкологических заболеваний [19, 20].

Итак, опираясь на изложенные выше соображения, применяемые в онкологической клинике препараты ИФН можно рассматривать как лекарственные средства, пригодные как для каузальной и патогенетической и поддерживающей терапии ОБ, так и для средства для противовирусной терапии ОБ, у которых выявлены инфекции, вызванные вирусами ГВ и ГС [21, 22].

Отмечая подобную фаракотерапевтическую «плюрипотентность» этих препаратов, надо иметь в виду, что ИФН способны так или иначе воздействовать на разные функциональные системы и, потому при введении (и особенно, продолжительном) пациентам могут инициировать различные по направленности побочные фармакологические и даже токсические эффекты [17].

Очевидно, что такая возможность становится особенно значимой при введении этих препаратов ОБ, поскольку многие из функциональных систем таких пациентов подвергаются не только перманентному системному действию опухоли, но и действию ятрогенных факторов типа противоопухолевой химиотерапии.

Поэтому для онколога, применяющего препараты ИФН для лечения вирусных инфекций и, в том числе, вызванных ВГВ и ВГС, важное значение приобретает вопрос о том, могут ли какие-либо побочные эффекты (аддитивные по отношению к терапевтическим) лекарственных препаратов негативно повлиять на состояние больных или течение у них онкологических заболеваний.

Учитывая клиническое значение этого вопроса, следует иметь в виду, что аддитивное действие препаратов ИФН на организм ОБ может носить как позитивный, так и негативный характер.

Не возвращаясь к уже упоминавшимся позитивным для пациента аддитивным эффектам ИФН (антипролиферативное и противоопухолевое действие на опухолевые клетки и способность тормозить их пролиферацию за счет стимуляции ЕПР), которые могут суммироваться и даже потенцироваться с противоопухолевым действием ХТ и лучевой терапии, отметим еще один из таких эффектов препаратов ИФН - стимуляцию противовирусной резистентности организма. Реализация данно-

го эффекта снижает вероятность реактивации герпетических вирусов, латентно-персистирующих в организме ОБ, что уменьшает риск развития у них клинически манифестных герпетических инфекций - одного из частых осложнений ХТ, вообще.

Из изложенного прямо следует, что способность ИФН инициировать перечисленные выше аддитивные эффекты может считаться дополнительным доводом в пользу целесообразности применения препаратов ИФН для борьбы с инфекциями, вызванными у ОБ ВГВ и ВГС.

В то же время, отдельные аддитивные эффекты, отмечаемые при введении препаратов ИФН и обусловленные их токсическим действием на функциональные системы организма, его отдельные ткани и органы должны быть признаны негативными.

Важно иметь в виду, что особое клиническое значение этих эффектов у ОБ обусловлено тем, что они могут суммироваться и даже потенцироваться, с одной стороны, с проявлениями системного (или даже локального) воздействия опухоли на организм, а с другой стороны, с побочными эффектами противоопухолевого лечения и, в основном, ХТ. Конкретизируя эти аддитивные эффекты, следует отметить ряд наиболее важных моментов.

Во-первых, при продолжительном введении препараты ИФН могут оказывать умеренно выраженное миелосупрессивное воздействие, приводящее к развитию анемии, лейкоцитопении и тромбоцитопении.

Заметим, что аналогичные эффекты отмечаются у многих ОБ и являются осложнениями ХТ. Поэтому вводя препараты ИФН ОБ, получающим ХТ, нельзя упускать из виду возможность усиления этих эффектов в форме прогрессирования лейкопении до развития таких тяжелых осложнений ХТ, как фебрильная нейтропения и даже панцитопения. В то же время, есть данные о том, что частота и выраженность цитопений у ОБ, получавших препараты ИФН на фоне ХТ лишь незначительно отличались от таковых у ОБ, получавших только ХТ. Такой же результат был отмечен и в сравнительно небольших по численности наблюдениях, проведенных в нашей клинике [23].

Во-вторых, стимулируя антиген-независимое звено противоинфекционной резистентности, препараты ИФН могут оказывать умеренное депрессивное действие на ее антиген-зависимое звено и, в основном, на факторы, обеспечивающие противоинфекционную резистентность и, главное, по отношению к бактериальным возбудителям. Как следствие этого эффекта на фоне введения препаратов ИФН у ОБ иногда могут развиваться вторичные бактериальные инфекции.

В-третьих, препараты ИФН, стимулируя экспрессию антигенов главного комплекса тканевой со-

вместимости, могут активизировать аутоиммунные реакции и усугубить протекающие в организме иммунопатологические процессы.

Приняв во внимание эти эффекты препаратов ИФН, приходится допускать, что риск их появления у ОБ может оказаться выше, нежели у пациентов из общей популяции - соответственно, частота и выраженность этих побочных эффектов у ОБ могут оказаться выше, а переносимость этих препаратов, соответственно, хуже, чем у других категорий больных ГВ и ГС.

Между тем, как уже отмечалось, в онкологии уже не первый год успешно используются программы ХТ больных меланомой и раком почки, компонентом которых является регулярное и многомесячное введение препаратов ИФН в дозах, намного превосходящих дозы, используемые в случаях лечения ГВ и ГС. И это при том, что эти больные периодически получают курсы лечения цитостатическими противоопухолевыми препаратами.

Таким образом, даже приняв во внимание упомянутые выше негативные по характеру аддитивные эффекты препаратов ИФН, можно заключить, что способность этих препаратов инициировать указанные эффекты не должна рассматриваться как какое-либо препятствие для их применения для лечения у ОБ вирусных инфекций. Это означает, что препараты как натуральных, так рекомбинантных ИФН могут без каких-либо ограничений использоваться для лечения ГВ и ГС у ОБ.

Однако, надо принять во внимание то, что в самом начале нашего века рекомбинантные препараты ИФН в лечение ГВ и ГС начали постепенно «вытесняться», так называемыми, пегилированными препаратами ИФН (ПЭГ-ИФН), представляющими собой молекулы рекомбинантных альфа-ИФН, химически связанные с монотонными цепями полиэтиленгликоля (ПЭГ), имеющими различную молекулярную массу. Эти препараты обладают более совершенной фармакокинетикой (в частности, способностью к длительной циркуляции в крови), предопределяющей наличие у них ряда фармакотерапевтических достоинств [24].

Заметим, что до недавнего времени ПЭГ-ИФН были представлены лишь двумя препаратами - «пегинтроном», являющим собой молекулу альфа-2b-ИФН, связанную с полимерной цепью ПЭГ молекулярной массой 12 килодальтон (кД) и «пегасисом», в основе которого лежит молекула альфа-2a-ИФН, связанную с цепью ПЭГ массой 40 кД [17]. Лишь недавно появились генерические препараты этой группы, например, производимый в России альгерон и представляющий собой молекулу альфа2b-ИФН, связанную с ПЭГ-цепью массой 20 кД.

Надо сказать, что уже в 2003 г применение ПЭГ-ИФН (в частности, для лечения ГВ и главное ГС

было признано общепринятым стандартом лечения этих болезней. И, сегодня, несмотря на появление новых высокоэффективных препаратов для их лечения, препараты ПЭГ-ИФН занимают центральное место в лечении больных ГВ и ГС [25].

По иному обстоит ситуация с применением ПЭГ-ИФН в онкологии, поскольку фирмы-производители как пегинтрона, так и пегасиса не включили в число показаний к их применению ни одно из онкологических заболеваний. Кроме того, эти лекарственные препараты до сих пор не прошли надлежащие и специально проведенные испытания в онкологической клинике, что не позволяет обоснованно, исходя из принципов «доказательной» медицины, утверждать, что ПЭГ-ИФН обладают противоопухолевой активностью, сопоставимой с таковой у натуральных и рекомбинантных препаратов ИФН.

При этом, следует иметь в виду, что препараты ПЭГ-ИФН формально уже нашли применение в онкологической клинике, но в качестве противовирусного препарата и, в частности, для этиотропной терапии ГВ и ГС у ОБ. В настоящее время в наиболее известных руководствах по общим проблемам клинической онкологии и уходу за ОБ для противовирусной терапии ГВ и ГС рекомендовано использовать именно препараты ПЭГ-ИФН [7, 26, 27].

Тем не менее, приходится признать, что вопрос о возможности применения препаратов ПЭГ-ИФН в качестве противоопухолевых агентов даже при тех онкологических заболеваниях, при которых в таком же качестве применяются препараты рекомбинантного ИФН, все еще не считается решенным.

Обсуждая этот вопрос, уместно отметить, что в данном контексте определенный интерес могут представлять и сведения о том, что процесс пегилирования (т.е. присоединения к биологически активным макромолекулам цепей ПЭГ) может практически не влиять на биологические свойства этих молекул. Убедительным примером этому может послужить наличие соответствующей активности у широко применяемого в онкологии пегилированного препарата «неуластима», полученного путем модификации нейпогена (филграстима).

Более того, при оценке целесообразности клинического применения ПЭГ-ИФН в качестве противоопухолевых лекарственных препаратов, не следует упускать из виду тот факт, что фирмы-изготовители прямо анонсируют две важные характеристики препаратов ПЭГ-ИФН, как лекарственных средств.

Во-первых, наличие у них всех без исключения биологических и фармакологических свойств, присущих препаратам натуральных и рекомбинантных альфа-ИФН: противовирусных, иммуномодулирующих и противоопухолевых. Уместно отметить, что в нашем исследовании

препараты ПЭГ-ИФН проявили четкую способность к стимуляции врожденного иммунитета [28].

Во-вторых, практически идентичный перечень абсолютных противопоказаний и заметно более короткий перечень относительных противопоказаний к применению.

Ясно, что приняв во внимание эти характеристики, можно заключить, что принципиальное различие между препаратами ИФН и ПЭГ-ИФН касается только их фармакокинетических характеристик.

Таким образом, учитывая все изложенное выше, сопоставив аргументы «за» и «против», нетрудно прийти к заключению о том, что применение препаратов ПЭГ-ИФН для лечения ОБ в качестве как противовирусных, так и противоопухолевых и иммуномодулирующих агентов в достаточной степени обосновано, как минимум, теоретически.

Из этого вытекает вполне логичный вывод о том, что препараты ПЭГ-ИФН, как и препараты рекомбинантных ИФН, вполне могут использоваться для лечения соответствующих онкологических заболеваний и, в частности, тех из них, при которых введение препаратов рекомбинантного ИФН обеспечивает терапевтический эффект.

Обоснованность этого заключения уже нашла подтверждение в том, что сегодня пегинтрон уже включается в отдельные программы химиотерапии не только множественной миеломы и неходжкинских лимфом (в первую очередь, ВГС-ассоциированных лимфом), но и рака почки и др. [29]. В то же время, аналогичный подход в отношении пегасиса все еще не реализован.

Между тем, пегасис, как фармакологический препарат ПЭГ-ИФН имеет неоспоримое преимущество перед пегинтроном, а именно, способность сохраняться во внутренней среде организма в терапевтически значимых количествах в течение 7 суток после одного введения, в то время как аналогичный показатель для пегинтрона заметно ниже [17]. Именно последнее обстоятельство в свое время предопределило появление мнения о том, что в случае применения пегинтрона (для этиотропной терапии вирусного гепатита) инъекции препарата надлежит проводить не один, а два раза в неделю [30].

Данное соображение позволяет полагать, что внедрение пегасиса в практику химиотерапии, как минимум, некоторых онкологических заболеваний, может обеспечить получение более стабильного терапевтического эффекта, по сравнению с таковым, отмеченным при применении пегинтрона. Поэтому можно ожидать, что применение пегасиса в качестве противоопухолевого препарата снабдит онкологов еще одним действенным средством для лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ПЭГ-интерферон

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А. Перспективы использования альфа-интерферонов в клинической онкологии.// Vita Med. J, 1999, N.1, с.3-10;
2. Кадырова А.А. Рекомбинантные интерфероны - важное достижение биотехнологии.// Биомедицина, 2004, N.2, с.42-45;
3. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Рекомбинантные альфа-интерфероны в онкологии.//Азерб.Ж. онкологии и смежных наук, 1996,N.1,с.3-10;
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Современные препараты альфаинтерферонов и их применение в клинической медицине.//Азерб. фармацевтический Ж., 2004, N.2, с.36-39;
5. Ершов Ф.И., Кадырова А.А. Интерфероны как стимуляторы иммунологически обусловленной резистентности.//Биомедицина, 2004, N.1, с.17-22;
6. Мамедов М.К., Трещалина Е.М. Интерфероны как стимуляторы противоопухолевой резистентности у онкологических больных.//Азербайдж. Ж. онкологии, 1999, N.1-2, с.8-14;
7. Михайлов М.И.: Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных. М.:ВК, 2012, 228 с.
8. Гиясбейли С.Р. Функциональное состояние печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей. Автореф. дисс... доктора мед. наук. М., 2004, 36 с.;
9. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания. Под ред. Д.А.Алиева. М.: Кристалл, 2008, 276 с.;
10. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Токсические проявления противоопухолевой химиотерапии и инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С.// Мир вирусных гепатитов, 2004, N.3, с. 9-10;
11. Гулиева А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М. Показатели врожденного иммунитета у лиц с клинически манифетными и субклиническими формами течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С.// Медицинские новости Грузии, 2010, N.11, с.29-32;
12. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Механизмы обеспечения противоопухолевой защиты организма и их типовые нарушения.// Азерб. Ж. онкологии, 2012, N.2, с.3-14;
13. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Семенов Т.А. Хронические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С как фактор депрессии неспецифической резистентности. // Мир вирусных гепатитов, 2005, N.5, с.3-4;
14. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимова С.Э. Инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С, как факторы неблагоприятного прогноза при раке молочной железы.// Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2012, N.4, с.12-17;
15. М.К. Мамедов, Р.С. Зейналов, С.Р. Гиясбейли. Поддерживающая терапия в онкологии: проблемы и решения.// Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.1, с.21-28;
16. Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К., Алиев Д.А. и др. Использование альфа-интерферона в лечении HBsAg позитивных онкологических больных. Гепатит В,С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез-сы докл. 3-й Рос-сийск. научн.конф. М., 1999, с. 141.
17. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.;
18. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Стратегия и тактика ведения и лечения онкологических больных, инфицированных вирусами гепатитов В и С. // Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2012, N.4, с.3-12;
19. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф., Кадырова А.А. Изменение показателей противоопухолевой резистентности в процессе лечения альфа -интерфероном больных лимфомами, инфицированных вирусом гепатита В.// Вирусные гепатиты (Москва), 2005, N.1, с.17-18;
20. Жильчук В.Е. Обоснование целесообразности включения рекомбинантного альфа-интерферона в комплексное лечение больных раком молочной железы./ Тезисы 2-го съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000, с.864
21. Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С в онкологической клинике: принципы, средства и проблемы противовирусной терапии.// Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2011, N.2, с.128-139;
22. Segal B., Walsh T., Holland S. Infections in cancer patients./ Cancer. Principles and Practice of oncology. Eds.V.de Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004, p. 2815-2868.
23. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф., Алиев А.Ю., Гусейнова Р.А. Проблемы высокодозной интерфернотерапии больных неходжкинскими лимфомами и миеломной болезнью: побочные эффекты и переносимость. //Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.2, с.50-52;
24. Pegilated recombinant interferons: pharmacokinetics, activity and side effects. Eds. A.Newwill et al. London: MTP Press, 2003, 322 p.;
25. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С за четверть века - успехи, разочарования и надежды.//Совр. достижения азербайдж., 2014, N.2, с.3-13;
26. Жуков Н.В. Вирусные инфекции. / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова и Н.В.Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009, с.114-123;
27. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. В.И.Чиссова и С.Л.Дарьяловой. М.: Геотар-Мелдиа, 2009, 928 с.;
28. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А., Сафарова С.М. Перспективы применения пегилированных альфа-интерферонов в качестве стимуляторов врожденного иммунитета.// Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.1, с.147-150;
29. Bukowski R., Tendler C., Cutlu D. et al. Treating cancer with PEG-intron.//Cancer, 2012, v.95, p.389-396;
30. Formann E., Jessner W., Bennet L., Ferenci P. Twice- weekly administration of perginterferon-a2b improve viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype 1.// J. Viral Hepatitis, 2003, v.10, p.271-276.

ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Т.Казымов, И.Г.Исаев, А.Р.Алиев
Национальный центр онкологии, г.Баку

DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER

A.Kazimov, I.Isayev, A.Aliyev
National Center of Oncology, Baku

Conclusions: Thus, identification of tumor spread in prostate cancer is extremely important for the development of therapeutic tactics and predicting outcomes of therapy. Despite the large number of studies on the detection and staging of prostate cancer by various clinical methods and imaging findings, there is no consensus on an integrated approach to their application that requires investigation in a prospective study.

Key words: prostate cancer (PCa), digital rectal examination (DRE), prostate specific antigen (PSA), radical prostatectomy (RPE).

Основой для выбора специального противоопухолевого метода лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) является стадирование злокачественного процесса.

Принято делить РПЖ по распространенности опухолевого процесса на ранний (локализованный, местный) и прогрессирующий (местно-распространенный, метастатический). Понятие раннего рака включает органо-ограниченные опухоли (ограниченные капсулой предстательной железы), т.е. с местной T1, T2 по классификации TNM [1].

К основным клиническим методам диагностики РПЖ относятся определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) и пальцевое ректальное исследование (ПРИ).

В литературе приводятся сведения о зависимости уровня ПСА до начала лечения от объема злокачественной ткани в предстательной железе, патоморфологической стадии и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона [2]. T. Stamey et al. показали, что уровень ПСА зависит от объема РПЖ в удаленной простате [3]. В последующих работах отмечено, что на этот уровень в большей степени влияет объем доброкачественной ткани железы, а в случае низкой степени дифференцировки опухоли (сумма Глисона 8-10) уровень ПСА может не отражать объем и распространенность РПЖ.

При исследовании значения уровня ПСА до начала лечения в предсказании вероятности экстракапсулярного роста опухоли определен уровень ниже 15 нг/мл и выше 40 нг/мл в качестве достаточно четких признаков отсутствия или наличия пенетрации капсулы. В промежутке между этими значениями ПСА судить о местной распространенности процесса не

представляется возможным. В дальнейшем было выявлено, что в 80% случаев экстракапсулярная инвазия опухоли определялась при значении ПСА 50 нг/мл и выше, при этом у 66% таких пациентов имеется метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Таким образом, знание только уровня ПСА недостаточно в предсказании экстракапсулярного роста опухоли, учитывая значительную вариабельность значения ПСА от объема предстательной железы и степени дифференцировки опухоли, а также вследствие отсутствия точного порогового значения ПСА.

Исторически первым методом оценки местной распространенности РПЖ считается пальцевое ректальное исследование (ПРИ), на котором преимущественно базировались прежние системы стадирования. Однако, вопрос о роли ПРИ в диагностике экстракапсулярного роста опухоли остается дискуссионным. Эти авторы [4] рекомендуют применять ПРИ в диагностике экстракапсулярного роста опухоли. Однако по данным Tiguert et al., ПРИ выявляет экстракапсулярный рост опухоли только в 41% случаев.

Имеется большая доля субъективизма в оценке распространенности РПЖ на основании ПРИ. Это исследование часто недооценивает (при начальном диагнозе локализованного рака в 30-50% случаев) или переоценивает (в случае клинически местно-распространенного РПЖ это отмечается в 20-30% случаев) местное распространение опухоли и слабо коррелирует с фактическим объемом опухоли и патологической стадией [2]. Кроме того, имеются и другие патологические процессы, которые сопровождаются уплотнением железы, такие, как гранулема-

тозный простатит, склероз и конкременты простаты, острый простатит, что существенно ограничивает диагностические возможности данного метода.

Таким образом, точная оценка степени местной распространенности РПЖ на современном этапе возможна только с помощью комплексного подхода с применением современных методов диагностики в совокупности с клиническими данными.

К наиболее распространенным лучевым методам оценки местного процесса при РПЖ относят: трансректальное ультразвуковое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию. В соответствии с TNM классификацией задачами указанных методов медицинской визуализации является оценка распространения злокачественной опухоли в пределах органа и выявление ее экстраорганной инвазии.

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ) дает возможность качественной визуализации предстательной железы за счет расположения высокочастотного датчика непосредственно вблизи органа. Наиболее типичным ультразвуковым признаком РПЖ является гипоехогенный узел в периферической зоне железы [5, 6, 7].

Однако, согласно данным литературы, более 40% опухолей оказываются изоэхогенными, что ограничивает возможности ТрУЗИ в их выявлении. Кроме того, сам указанный признак не является строго специфичным, так как гипоехогенные участки в пределах периферической зоны простаты встречаются и при доброкачественных процессах (простатит, очаговая атрофия). В связи с этим, некоторые авторы отводят ТрУЗИ ограниченную роль в выявлении РПЖ. Основным ограничением метода ТрУЗИ является недостаточная мягкотканная разрешающая способность [8].

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) используется для выявления метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов и паренхиматозных органов, что более характерно для далеко зашедшего процесса с прорастанием опухоли за пределы капсулы предстательной железы. Применение трансабдоминального УЗИ является наиболее простым методом для диагностики данной патологии. Однако, анатомические особенности расположения лимфатических узлов, скопление газов в кишечнике снижают диагностическую точность данного вида исследования. Увеличение размеров лимфатических узлов может иметь место не только при их опухолевом поражении, но и при обычном воспалительном процессе. В связи с этим специфичность метода, по некоторым данным, составляет всего 55% [9].

Возможности компьютерной томографии (КТ) в диагностике локализованных форм РПЖ ограничены недостаточной мягкотканной контрастностью

изображений, необходимой для выявления злокачественной опухоли в пределах нормальных тканей органа. По данным литературы, плотность центральной зоны железы по шкале Хаунсфильда (НУ) в норме составляет 40-60 единиц, а периферических отделов – 20-25 НУ. Эта разница в соотношении более выражена у молодых пациентов. Локальное повышение плотности периферической зоны простаты свыше 25 НУ, особенно в сочетании с деформацией контуров, может свидетельствовать о развитии злокачественного процесса. Диффузное повышение плотности с потерей зональной дифференцировки также подозрительно в плане наличия карциномы, однако, может встречаться при доброкачественной гиперплазии и поствоспалительных изменениях [10]. Рентгеновская КТ может быть полезна в оценке распространенных форм рака простаты с наличием метастазов в лимфоузлах и костях. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, выполнение КТ больным с впервые выявленным раком простаты рекомендовано при уровне ПСА > 20 нг/мл или сумме Глисона > 7 или Т3 местной распространенности процесса по данным ПРИ [11].

МРТ дает возможность с достаточной четкостью отображать структуру предстательной железы, ее отделы, топографо-анатомические соотношения с соседними органами и тканями. Использование эндоректальных катушек в сочетании с внешними, по мнению ряда авторов, повышает разрешающую способность и информативность исследования, однако, создает для некоторых пациентов выраженный дискомфорт. По данным Ngicak H.R. et al., использование эндоректальной катушки улучшает показатель точности определения стадии рака простаты по сравнению с внешней тазовой с 68% до 77%.

На Т1 взвешенные изображения (Т1-ВИ) простаты, семенные пузырьки и перипростатические венозные сплетения имеют одинаковый изоинтенсивный сигнал без зональной дифференцировки, окруженный высокоинтенсивным сигналом от перипростатического жира [12]. Т1-ВИ также дают общую картину брюшной полости и таза, что позволяет выявлять вовлечение в процесс лимфоузлов и костные метастазы [13]. Контраст между низким сигналом от простаты и высоким сигналом от непосредственно прилегающей к ней клетчатки может быть использован для оценки сосудисто-нервных пучков и экстракапсулярного распространения опухоли [14].

Изучение зональной анатомии простаты проводится с использованием Т2-ВИ. Для периферической зоны на Т2-взвешенных изображениях характерен сигнал высокой интенсивности, дающий яркую, серповидной формы структуру в краниальных отделах предстательной железы [15, 16]. Центральные отделы железы, имеют меньшую интенсивность, в связи с чем четкой границы между ними нет. Иден-

тификация парауретральной зоны в комплексе с центральной и периферической зонами может быть затруднительной [17].

Капсула хорошо визуализируется в аксиальной и фронтальной проекциях в виде тонкой гипоинтенсивной, достаточно четкой структуры, окаймляющей предстательную железу. Исследование в сагиттальной проекции позволяет дополнительно оценить капсулу в переднем и заднем отделах, уточнить распространение инфильтрации за пределы органа.

На Т2-ВИ семенные пузырьки выявляются в виде структур дольчатого строения с высоким магнитно-резонансным сигналом. Дифференцируется также выводной проток, главный канал семенного пузырька и открывающиеся в него боковые ответвления, имеющие вид гипоинтенсивных линейных структур. Медиальнее выводного протока семенных пузырьков хорошо визуализируются дистальные отделы семявыносящих протоков [12].

Однако, существует ряд факторов, способных существенно затруднять оценку изменений в железе. Развивающаяся с возрастом доброкачественная гиперплазия приводит к увеличению центрального отдела предстательной железы, который может значительно сдавливать периферическую зону, что затрудняет обнаружение в ней рака. В свою очередь, изменения, выявляемые в центральной части железы с использованием Т2-ВИ и связанные с доброкачественной гиперплазией, также могут варьировать в зависимости от соотношения между стромальными и железистыми элементами в этих участках. Указанные особенности могут затруднить диагностику злокачественных опухолей центральной части железы [18].

Согласно данным литературы, до 70% случаев РПЖ развивается в периферической зоне [19]. Опухоль нередко характеризуется областью пониженного МР-сигнала в указанном отделе железы [20], который обычно обладает повышенным МР-сигналом на Т2-ВИ.

Сходные изменения могут обнаруживаться при простатите или доброкачественной гиперплазии [21, 22]. Кровоизлияния после предшествовавшей биопсии также имеют вид участков пониженной интенсивности на Т2-ВИ [14], в связи с чем МРТ исследование рекомендуется проводить не ранее, чем через 4-6 недель после выполнения биопсии.

Около 15-20% РПЖ развивается в переходной зоне железы, у 25% пациентов с непальпируемой Т1 опухолью выявляется аналогичная локализация заболевания. Зачастую метод МРТ имеет низкую чувствительность в выявлении злокачественных опухолей передней локализации. Частота их обнаружения повышается при увеличении степени злокачественности опухоли по шкале Глисона более 6 [23]. МРТ отводится важная роль в выявлении инвазии рака в

капсулу железы, распространения опухоли за ее пределы, вовлечения в процесс окружающих структур [24].

Возможности метода в выявлении экстракапсулярной инвазии существенно зависят от глубины прорастания. Так, показано, что чувствительность выявления экстензии глубиной менее 1 мм при эндоректальной МРТ составляет 14%, тогда как при прорастании опухоли за пределы железы более, чем на 1 мм, она возрастает до 71%, точность в дифференцировке рТ2 от рТ3 составила 68%. Также установлено, что чувствительность данного метода в выявлении микроскопической экстракапсулярной инвазии составляет 36%, макроскопической – 87%, инвазии семенных пузырьков – 69%. Специфичность, по данным авторов, составила 88%, 96% и 97% соответственно [24].

Динамическая МРТ с контрастным усилением. В литературе существуют достаточно противоречивые мнения насчет использования контрастного усиления в диагностике и стадировании рака предстательной железы. Так, Huch Boni R.A. et al. в своих исследованиях показывают, что использование контрастного усиления с анализом Т1-взвешенных изображений не имеет преимуществ в точности выявления местной распространенности рака простаты по сравнению с обычной методикой. По данным других авторов, использование контрастного усиления повышает эффективность прогнозирования риска выявления положительных хирургических краев в случае выполнения радикальной простатэктомии [19].

Наличие метастазов в лимфоузлах при РПЖ является важнейшим прогностическим фактором и критерием, определяющим выбор схемы лечения больных. “Золотым стандартом” в выявлении метастатического поражения лимфоузлов является тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ). Однако, этот инвазивный метод имеет свои осложнения и противопоказания. Поэтому надежный неинвазивный способ выявления метастазов в лимфатических узлах мог бы помочь избежать нежелательных хирургических вмешательств.

В настоящее время основными методиками визуализации тазовых лимфоузлов являются КТ и МРТ. Диагностическая информативность этих томографических методов в выявлении метастазов в лимфатических узлах ограничена использованием размера как критерия поражения.

Согласно данным литературы, чувствительность МРТ и КТ в диагностике метастатического поражения тазовых лимфоузлов существенно между собой не различается и колеблется в пределах 8% – 72% [25]. По данным мета-анализа, чувствительность КТ и МРТ составила 42% и 39% соответственно (разница статистически незначима), специфичность – 82% [25]. Методика трехмерной МРТ способна демон-

стрировать не только размер узлов, но и их форму. Рассматривание лимфатических узлов округлой формы наименьшим диаметром более 8 мм как метастатические, повысило чувствительность метода до 75%. Lee N. et al., проанализировав результаты КТ исследования 588 пациентов, обследованных по поводу вновь выявленного рака предстательной железы и сопоставив их с уровнем ПСА и результатами биопсии, приходят к выводу, что сумма Глисона, ПСА и клиническая стадия являются независимыми предикторами положительных результатов КТ сканирования в отношении обнаружения метастазов. По мнению авторов, КТ не следует проводить у пациентов с вновь выявленным раком предстательной железы, если они относятся к группе низкого риска развития метастазов (клиническая стадия T2b и ниже, сумма Глисона 2-7 и уровень ПСА ниже 15 нг/мл).

Костные структуры являются наиболее частым местом локализации отдаленных метастазов при РПЖ. Остеосцинтиграфия с 99m технецием в настоящее время является одним из наиболее часто применяемых методов диагностики метастатического поражения костей у больных с вновь выявленным РПЖ. Она является чувствительным методом диагностики метастазов бластического типа в костях, позволяя выявлять изменения на 6-18 месяцев раньше, чем рентгенография. Однако, согласно данным литературы, только 50% единичных очагов накопления радиофармпрепарата (РФП) в костях у пациентов с известной злокачественной опухолью оказываются метастазами. Например, при локализации таких очагов в ребрах злокачественный характер изменений подтверждается в 10-17% случаев, в костях черепа – в 20% [26].

В работах различных авторов указывается на то, что уровень ПСА сильно коррелирует с риском развития метастатического поражения костей у больных раком предстательной железы. В ряде других работ частота метастазов при уровне ПСА < 20 нг/мл составила 0,46% (негативное предсказательное значение – 99,2%) [27, 28]. Однако, согласно информации других исследователей, процент больных с метастазами в костях при невысоком уровне ПСА может оказаться существенно выше.

В литературе также имеются сведения о том, что риск развития костных метастазов при РПЖ возрастает в случае клинически местно-распространенного рака и низкой дифференцировке опухоли, однако данные существенно различаются между собой.

Прогнозирование вероятности наличия местно-распространенного РПЖ по клиническим, биохимическим и гистологическим данным. Недостаточная надежность оценки клинической распространенности опухолевого процесса по данным дооперационных параметров (ПСА, ПРИ и ТрУЗИ) и методов лучевой диагностики (КТ, МРТ и ПЭТ)

привела к разработке и использованию иных клинических факторов и их комбинаций для прогнозирования местного распространения РПЖ [38].

В настоящее время основными прогностическими факторами, используемыми в практике, являются клиническая стадия, сумма Глисона при биопсии и уровень ПСА до начала лечения. Доказано, что комбинация этих параметров более достоверна в предсказании заключительной патоморфологической стадии, чем каждый из этих параметров по отдельности. На основании сочетания этих данных Partin A.W. в 1997 году разработал модель для прогнозирования экстракапсулярной инвазии опухоли, эффективность которой была подтверждена в целом ряде ведущих клиник мира.

Позже, Joniau S. et al. разработали модель прогнозирования послеоперационной гистопатологии у пациентов с клинически экстракапсулярным ростом опухоли на основании данных предоперационной суммы Глисона и уровня ПСА [29]. Прогнозирование экстраорганного распространения РПЖ помогает оптимизировать вид лечения пациентов клинически сT3 распространенностью опухолевого процесса и обсудить с пациентом необходимость адъювантного лечения в случае выявления патоморфологически метастатического поражения лимфоузлов или вовлечения в опухолевый процесс семенных пузырьков.

В 1998 году D'Amico A. et al. разработали модель прогнозирования высокого риска прогрессирования РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) по данным дооперационных факторов. Согласно этой классификации к высокому риску относят пациентов с клинической $\geq T2c$ распространенностью опухолевого процесса, либо значением ПСА >20 нг/мл, либо с низкодифференцированной опухолью (сумма Глисона 8-10).

В настоящее время в научно-исследовательских группах, таких как Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN), используются схемы стратификации риска, аналогичные схемам D'Amico для идентификации пациентов с высоким риском прогрессирования [30].

Как следует из представленных в таблице данных, все указанные стратификации достаточно сильно разнятся между собой, несмотря на то, что используют комбинацию одних и тех же прогностических факторов. Такая разница может приводить к тому, что у одного и того же пациента риск наличия экстраорганного распространения РПЖ может варьировать от промежуточного до высокого, что, в свою очередь, может приводить к неопределенности в выборе тактики лечения.

Обсуждение: На основании приведенного обзора литературы можно утверждать, что ни один из перечисленных методов обследования в отдельности не может быть использован в качестве универсаль-

ного способа выявления и оценки распространенности опухолевого процесса при РПЖ.

ТрУЗИ предстательной железы является одной из наиболее доступных и часто применяемых методик оценки органа и определения категории Т – местного распространения опухоли. Недостатком метода является существенная зависимость его информативности от квалификации специалиста, проводящего исследование, и технических характеристик ультразвуковой аппаратуры. Информативность метода при стадировании РПЖ варьирует в широких пределах. Согласно результатам исследований, чувствительность и специфичность метода в выявлении экстракапсулярного распространения опухоли составляют 50-90% и 58-86% соответственно [31], точность – 63%. Чувствительность ТрУЗИ в определении вовлеченности семенных пузырьков равна 22-60%, специфичность – 88% [32]. По данным исследования Enlund A. et al., применение данного метода не позволило диагностировать 60% экстракапсулярных опухолей до выполнения РПЭ. В связи с этим некоторые авторы не рекомендуют использовать ТрУЗИ в качестве единственного метода определения распространенности первичной опухоли. По данным мультицентрового исследования, проведенного Smith J.A. Jr. et al., ТрУЗИ не имело преимуществ перед ПРИ в выявлении местно-распространенного РПЖ. Это подтверждается работой Liebross R.H. et al, в которой также не было показано существенной разницы между стандартным клиническим стадированием и ультразвуковым исследованием.

По данным литературы, диагностические возможности КТ в выявлении местно-распространенного рака ограничены недостаточной мягкотканной контрастностью изображений. Так, согласно Engeler С.Е. et al. чувствительность КТ в выявлении экстракапсулярного распространения РПЖ составляет всего 24%. По данным Hittlman A.V. et al., чувствительность КТ в выявлении местно-распространенных форм рака колеблется от 25% до 89%, специфичность составляет 25%-92%, а общая точность метода в дооперационной диагностике – 62%-67% [33], что ограничивает применение КТ в стадировании клинически локализованных форм заболевания. Так, Platt J.F. et al. провели компьютерно-томографическое исследование таза 32 больным вновь выявленным РПЖ перед простатэктомией. Чувствительность метода в определении инвазии рака за пределы органа составила всего 50%; специфичность – 75%; точность – 67%.

КТ также широко используется для оценки состояния тазовых лимфоузлов. Однако, точность данного метода в выявлении метастазов в лимфатических узлах невысока, что приводит к дискутабельности вопроса о рутинном использовании КТ при обследовании больных с впервые выявленным РПЖ.

МРТ, благодаря ее высокой мягкотканной раз-

решающей способности, позволяет с достаточной четкостью отображать структуру предстательной железы, ее отделы, топографо-анатомические соотношения железы с соседними органами и тканями. Наибольший интерес вызывает использование данной методики в выявлении экстракапсулярного распространения опухоли и инвазии в окружающие структуры.

Необходимо отметить, что имеющиеся в литературе данные о чувствительности, специфичности и точности методики в возможности выявления экстраорганного распространения РПЖ колеблются в широких пределах. Так, согласно Hittlman A.V. et al., чувствительность и специфичность метода в выявлении экстракапсулярной экстензии РПЖ составляют 13-95% и 49-97% соответственно [33]. По данным исследования Chandra R.V. et al., чувствительность, специфичность и точность метода в разграничении локализованного (Т2) и местно-распространенного (Т3) РПЖ составили 71%, 86% и 79% соответственно [34]. В тоже время Tan S.J. et al. показали чувствительность МРТ, равную 14,3% [35].

Такое колебание показателей диагностической эффективности можно объяснить гетерогенностью групп пациентов и разной степенью экстракапсулярного распространения РПЖ в различных исследованиях (чем больше степень инвазии, тем больше шансов ее выявить), различием в методике проведения исследований (использование эндоректальной и динамической МРТ улучшает визуализацию органа), а также рядом субъективных факторов (разный уровень подготовки специалистов). Так, согласно Cognud F. et al., чувствительность и специфичность эндоректальной МРТ в выявлении местно-распространенного рака (pT3) у пациентов с клинически локализованным (cT1-2) РПЖ составили 40% и 95% соответственно, причем в группе больных с уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл чувствительность оказалась равной только 30%. В то же время в исследовании Мечева Д.С. с соавт. показана чувствительность МРТ, равная 86,1% [36]. Сопоставимые показатели диагностической эффективности метода в оценке распространенности заболевания получены Китаевым С.В. с соавт. [37]: чувствительность – 85%, специфичность – 76%, общая точность – 84% (высокопольная МРТ без применения эндоректальных катушек и динамического контрастирования). Скиалогические МРТ-признаки экстракапсулярного распространения заболевания также являются достаточно субъективными критериями, требующими комплексного учета вместе с другими прогностическими факторами, что на сегодняшний день широкого отражения в литературе не находит.

Выводы: Таким образом, определение распространенности опухолевого процесса при РПЖ является крайне важным для выработки лечебной

тактики и прогнозирования результатов терапии. Несмотря на большое количество исследований, посвященных вопросам выявления и стадирования РПЖ различными методами клинической и лучевой диагностики, нет единого мнения о комплексном подходе к их применению, что требует изучения в проспективном исследовании.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), простат-специфический антиген (ПСА), радикальная простатэктомия (РПЭ).

ЛИТЕРАТУРА

- Sobin, L. TNM classification of malignant tumors./ L. Sobin, M. Gospodarovicz, C. Wittekind (eds.). 7-th edition. New York : Wiley-Blackwell, 2009, 256 p.
- Partin A., Yoo J., Carter H. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.// *J. Urol*, 1993, №1, v.150, p.110–114.
- Stamey T., Caldwell M., McNeal J. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?// *J. Urol*, 2004, № 4, v.172, p.1297–1301.
- Hsu C., Joniau S., Van Poppel H. et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography?// *B.J.U. international*, 2006, v.98, №5, p.982–985.
- Amiel, G. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate./ G. Amiel, K. Slawin // *Urol. Clin. N. Am*, 2006, v.33, p.329–337.
- Frauscher, F. Prostate ultrasound – for urologists only?/ F. Frauscher, J. Gradl, L. Pallwein// *Cancer Imaging*, 2005, v.5, p.76–82.
- Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer./ M.Smeenge [et al.] // *World. J. Urol*, 2011, v.29, p.581–587.
- Akin, O. Imaging of prostate cancer./ O. Akin, H. Hricak // *Radiol. Clin. N. Am*, 2007, v.45, p.207–222.
- Александров, В.П. Рак предстательной железы./ В.П. Александров, М.И. Карелин. – СПб.: Издательский дом СПбМА-ПО, 2004, 148 с.
- Computed tomography in prostatic cancer / S. Dhawan [et al.] // *Ind. J. Radiol. Imag*, 2005, № 2, v.15, p.199–201.
- Guidelines on prostate cancer [Electronic resource] / A. Heidenreich [et al.]. – European Association of Urology – 2009. Mode of access: http://www.uroweb.org/fileadmin/txeauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf. Date of access: 29.11.2013.
- Claus, F. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and IHMR spectroscopy./ F. Claus, H. Hricak, R.R. Hattery // *Radiographics*, 2004, v.24 (Spec. Issue), p.167–180.
- Pozzi-Mucelli, R. Imaging findings of genitourinary tumors in the elderly./ R. Pozzi-Mucelli, N. Faccioli, R. Manfredi // *Radiol. Clin. North. Am*, 2008, № 4, v.46, p.773–784.
- Heenan, S. Magnetic resonance imaging in prostate cancer (Review)/ S. Heenan // *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004, v.7, p.282–287.
- Huzjan, R. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging of prostate cancer./ R. Huzjan, E. Sala, H. Hricak // *Nature clinical practice, urology*, 2005, №9, v.2, p.434–441.
- Multi-parametric MR imaging of transition zone prostate cancer: Imaging features, detection and staging./ A. Kayhan [et al.] // *World. J. Radiol*, 2010, v.28, p.180–187.
- Алаев, Ю.Г. Магнитно-резонансная томография в урологии./ Ю.Г. Алаев, В.Е. Сеницын, Н.А. Григорьев. – М.: Практическая медицина, 2005, с.159–189.
- Katz, S. imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management./ S. Katz, M. Rosen // *Radiol. Clin. North. Am*, 2006, v.44, p.723–734.
- Fütterer, J. Imaging the male reproductive tract: current trends and future directions./ J. Fütterer, S. Heijmink, J. Spermon // *Radiol. Clin. North. Am*, 2008, v. 46, № 1, p. 133–147.
- Hersh, M. Newer imaging modalities to assess tumor in the prostate./ M. Hersh, E. Knapp, J. Choi // *Cancer Control*, 2004, № 6, v.11, p.353–357.
- Multimodality magnetic resonance imaging of prostate cancer./ M. Engelbrecht [et al.]// *J. Endourol*, 2010, № 5, v.24, p.677–684.
- The clinical value of performing an MRI before prostate biopsy / M.S.Choi [et al.] // *Korean J. Urol*. 2011, № 8, v.52, p.572–577.
- Ross, R. Prostate cancer imaging—what the urologic oncologist needs to know./ R. Ross, M. Harisinghani // *Radiol. Clin. North. Am*, 2006, v.44, p.711–722.
- Диагностические возможности эндоректальной магнитно-резонансной томографии в стадировании рака предстательной железы / Ю.Г. Аляев [и др.] // *Онкоурология*, 2007, № 3, с.52–57.
- The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis / A.M. Hovels [et al.] // *Clin. Radiol*, 2008, № 4, v.63, p.387–395.
- Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей./ Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов; под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: SST, 2004, 394 с.
- Bone scanning—who needs it among patients with newly diagnosed prostate cancer? / M. Hirobe [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol*, 2007, № 10, v.37, p.788–792.
- Are bone scans necessary in men with low prostate specific antigen levels following localized therapy? / K.S. Warren [et al.] // *J. Urol*, 2006, № 1, v.176, p.70–73.
- Joniau S., Hsu C., Lerut E. et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer.// *Eur. Urol*, 2007, №2, v.51, p.388–396.
- Greene K. L. et al. Who is the average patient presenting with prostate cancer?// *Urology*, 2005, №5, v.66, p.76–82.
- Hsu, C. Transrectal ultrasound in the staging of clinical T3a prostate cancer./ C. Hsu // *Eur. J. Surg. Oncol*, 2007, № 1, v.33, p.79–82.
- Переверзев, А.С. Рак простаты / А.С. Переверзев, М.И. Коган. Харьков: Факт, 2004, 231 с.
- Hittrman, A.B. Update of staging risk assessment for prostate cancer patients / A.B. Hittrman, R.S. Rajveer, Ch.J. Kane // *Curr. Opin. Urol*, 2004, v.14, p.163–170.
- Endorectal magnetic resonance imaging staging of prostate cancer / R. Chandra [et al.] // *A. N. Z. J. Surg.*, 2007, № 10, v.77, p.860–865.
- Local experience of endorectal magnetic resonance imaging of prostate with correlation to radical prostatectomy specimens / S. Tan [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2008, v. 37, p. 40–43.
- Мечев, Д.С. Променева диагностика раку передміхурової залози та його метастазів./ Д.С. Мечев, О.В. Щербина, В.С. Сакало // *Український медичний часопис*, 2005, № 3, с.99–103.
- Китаев, С.В. МРТ-диагностика распространенности рака предстательной железы на высокопольном МР-томографе с использованием поверхностной катушки для тела./ С.В. Китаев, К.А. Павленко, А.В. Кочин // *Мед. виз.*, 2007, № 4, с.107–117.
- Stephenson A., Kattan M. Nomograms for prostate cancer.// *B.J.U. Int*, 2006, №1, v.98, p.39–46.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И ЕЁ ПЕРСПЕКТИВЫ

И.Н.Мусаев

Национальный центр онкологии, г.Баку

TARGETED THERAPY OF GASTRIC CANCER AND ITS PROSPECTS

I. Musayev

National Center of Oncology, Baku

Emerging data from the development of targeted therapy have provided novel strategies that are expected to translate into survival benefits for patients with advanced gastric cancer. The results of the ToGA study have recently demonstrated that the addition of trastuzumab to chemotherapy can bring survival benefit to HER2-positive patients. However, this benefit is limited to only 20% of patients (HER2-positive). Therefore, there remains a critical need for both the development of more effective agents and the identification of predictive molecular markers to select those patients who might benefit most from specific targeted therapies. Till now, both cetuximab and bevacizumab have failed in phase III trial for AGC. The results of pertuzumab and T-DM1 are worth waiting for. The other promising targeted agents include: ramucirumab, aflibercept and apatinib as well as c-MET inhibitors.

Key words: gastric cancer, targeted therapy

В структуре онкологической статистики рак желудка (РЖ) по-прежнему занимает одно из ведущих мест, несмотря на некоторое снижение заболеваемости в последние десятилетия. Ежегодно диагностируется около миллиона больных данной патологией и умирает 800 000 пациентов. Таким образом, РЖ четвертая наиболее распространенная форма рака и вторая ведущая причина смерти онкологических больных во всем мире [14]. Заболеваемость раком желудка широко варьирует в зависимости от географического региона и наиболее часто встречается в Восточной Азии.

Основным методом лечения операбельного РЖ является хирургический. в случаях диссеминированного РЖ – лекарственная терапия. При распространенном нерезектабельном или рецидивирующем РЖ на поздних стадиях заболевания только использование системной химиотерапии (ХТ) обеспечивает ряд преимуществ по сравнению с симптоматическим лечением, а именно улучшает качество жизни, увеличивает время до прогрессирования и повышает выживаемость, что было продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований. Медиана выживаемости больных с метастатическим РЖ, получавших паллиативную ХТ варьирует от 7 до 11 месяцев [26].

Однако спектр ХТ препаратов, активных при РЖ, ограничен и на сегодняшний день включает фторпиримидины, антрациклины, производные платины, ингибиторы топоизомеразы I, таксаны. Сравнение эффективности монотерапии и полихимиотерапии при распространенном РЖ продемонстрировало преимущество комбинированных режимов [22]. В настоящее время не существует единого,

четко обоснованного стандарта ХТ данного заболевания. Наиболее часто используются комбинации на основе фторпиримидинов и препаратов платины, сами по себе или с добавлением третьего препарата [7]. При этом отмечаются некоторые различия в выборе конкретных схем ХТ в зависимости от географического региона. Для Японии характерным является использование данных дуплетов, но с заменой внутривенного 5-фторурацила на пероральный фторпиримидин. В Великобритании и Австралии к комбинации препарата платины и фторпиримидина добавляют препарат антрациклинового ряда, в США и Европе – доцетаксел [37]. Несмотря на возможности паллиативной ХТ, прогноз при распространенном РЖ всё ещё остается неблагоприятным.

В последние годы изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов клеточного роста, клеточного цикла, ангиогенеза и опухолевой инвазии, позволило установить новые мишени для противоопухолевой терапии. Наиболее изученной терапевтической мишенью при РЖ является рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2/neu). Рецепторы HER2 участвуют в процессе пролиферации, апоптоза, адгезии, миграции и дифференцировки опухолевых клеток, что может определять агрессивность течения заболевания и неблагоприятный прогноз [11,13]. В ряде исследований продемонстрировано, что опухолевая гиперэкспрессия рецепторов HER2 или амплификация гена HER2 определяется в 7–43% случаев РЖ [32], что подтверждает важную роль данного биомаркера в канцерогенезе РЖ.

Препараты, влияющие на рецепторы семейства HER. Трастузумаб представляет собой реком-

бинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецептора HER2, что в конечном итоге приводит к блокированию процессов опухолевой пролиферации и активации антителозависимой клеточной цитотоксичности. Клиническая эффективность трастузумаба при его назначении в комбинации с ХТ в 1-й линии HER2-положительного распространенного РЖ продемонстрирована в рандомизированном открытом международном исследовании III фазы ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) [2]. В исследовании приняли участие 122 исследовательских центра из 24 стран мира, включая страны Европы, Азии, Центральной и Южной Америки. Главной целью исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ); вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа, время до прогрессирования, продолжительность ответа, безопасность исследуемого режима терапии. Критериям включения в исследование соответствовали пациенты с распространенным РЖ или раком пищевода-желудочного перехода при наличии опухолевой экспрессии или амплификации HER2.

Пациенты, включенные в основной анализ (n=584), были рандомизированы на 2 группы: 294 пациента получали трастузумаб в комбинации с ХТ и 290 больных получали только ХТ. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, появления признаков неприемлемой токсичности или отказа пациента. В группе пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с ХТ, медиана ОВ составила 13,4 мес, в группе пациентов, получавших только ХТ – 11,1 мес. Дополнительный анализ продемонстрировал, что наибольшее преимущество в ОВ от терапии трастузумабом получают пациенты с HER2-положительным статусом опухоли, что соответствует иммуногистохимическому показателю 3+ (ИГХ 3+) либо ИГХ 2+ в сочетании с генной амплификацией HER2 (FISH+). При этом медиана ОВ в группе пациентов, получавших ХТ в комбинации с трастузумабом, составила 16 мес. по сравнению с 11,8 мес. в группе пациентов, получавших только ХТ.

На сегодняшний день комбинация трастузумаба и химиотерапевтических режимов, включающих цисплатин и капецитабин или 5-фторурацил, является стандартом терапии пациентов с HER2-положительным распространенным РЖ или раком пищевода-желудочного перехода.

В настоящее время проводится изучение эффективности и других препаратов (лапатиниб, пертузумаб, TDM-1), созданных на основе влияния на HER2-рецепторы.

Лапатиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста EGFR и HER2, показавший активность при

HER2-положительном раке молочной железы, резистентном к трастузумабу. Среди 47 пациентов РЖ без селекции по HER2, получавших монотерапию лапатинибом, объективный ответ отмечен у 12% больных [15]. В ещё одном исследовании исследовании TYTAN проводилось сравнение комбинации лапатиниб + паклитаксел с монотерапией паклитакселем у больных с метастатическим РЖ с гиперэкспрессией HER2 во второй линии. Хотя включение лапатиниба привело к улучшению ОЭ, но в конечном результате не приводило к увеличению ОВ [1].

На ASCO 2013 были представлены результаты исследования LOGiC по сравнению эффективности лапатиниба в комбинации с капецитабин + оксалиплатин у HER2-положительных больных распространенной или метастатической аденокарциномой желудка. В целом улучшение ОВ не было достигнуто. Медиана ОВ в лапатиниб-группе и контрольной группах были 12,2 месяцев и 10,5 месяцев, соответственно, $p=0,3492$. Улучшение ОВ было замечено у больных из Азии и у пациентов старше 60 лет. Кроме того, при добавлении лапатиниба улучшалась выживаемость без прогрессирования, уровень ответа и продолжительность эффекта. При этом не отмечалось ухудшения токсического профиля [12].

Пертузумаб представляет собой моноклональное антитело, которое предотвращает димеризацию HER2 с другими рецепторами HER-семейства. Уже доказана его эффективность в сочетании с трастузумабом в лечении метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 [6]. В 2013 году на конференции ASCO были доложены результаты международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования III фазы (JACOB) оценки эффективности и безопасности комбинации пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия у больных с метастатическим HER2-положительным РЖ. В этом исследовании, больные метастатическим РЖ с гиперэкспрессией HER2 были рандомизированы на 2 группы: трастузумаб + цисплатин + фторпиримидин + пертузумаб и трастузумаб + цисплатин + фторпиримидин + плацебо. Данные по ОВ по результатам этого исследования оказались хуже ожидаемых [31].

T-DM1 - конъюгат антитело-лекарственное средство, в котором трастузумаб конъюгирован с цитотоксическим соединением, эмтансин [19]. После связывания препарата с HER2, T-DM1 проникает в опухолевую клетку, высвобождая фрагмент DM1, который ингибирует микротрубочки. В настоящее время проводится исследование (NCT01641939) по изучению эффективности и безопасности T-DM1 по сравнению со стандартной терапией таксанами у пациентов с HER2-положительным РЖ во второй линии. В этом исследовании пациенты будут рандомизированы на три группы: 3,6 мг/кг T-DM1

каждые 3 недели, 2,4 мг/кг T-DM1 каждую неделю, или стандартная терапия (Паклитаксел 80 мг/м²/нед или Доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели). Во всех группах - не менее четырех циклов лечения (12 недель). Результаты этого исследования позволят определить дополнительные подходы к лечению HER2-положительного РЖ.

Влияние на HER2-рецепторы не единственный путь, направленный на улучшение результатов лечения метастатического РЖ. Существуют и другие терапевтические стратегии, которые влияют на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), ингибиторы с-MET и m-TOR путей и др.

Препараты, воздействующие на EGFR-рецепторы. Цетуксимаб. В проспективном многоцентровом исследовании фазы III по изучению эффективности цетуксимаба с FOLFIRI в качестве терапии первой линии метастатического РЖ, пациенты получали еженедельно цетуксимаб (400 мг/м² в 1 день, затем 250 мг/м²) плюс иринотекан и 24-часовую инфузию фолиевой кислоты и 5-ФУ в 1, 8, 15, 22, 29 и 36 дни из 50-дневного цикла, до прогрессирования. У 48 оцененных больных, ОЭ составил 46%, а медиана ВВП и ОВ были 9,0 месяцев (95% CI 7.1-15.6) и 16,5 месяца (95% CI 11.7-30.1), соответственно [21].

Результаты другого рандомизированного исследования (EXPAND) с включением цетуксимаба оказались отрицательными. В этом исследовании 904 пациентов были рандомизированы на 2 группы - получали химиотерапию первой линии (капецитабин и цисплатин) с цетуксимабом (400 мг/м² на 1 день, затем 250 мг/м²) или без него. Медиана ВВП была 4,4 и 9,4 месяцев, а ОВ 5,6 и 10,7 месяцев, соответственно [18]. Таким образом, добавление цетуксимаба не представило дополнительную выгоды в первой линии терапии распространенного РЖ.

Панитумумаб. Панитумумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к EGFR-рецепторам. При метастатическом колоректальном раке с диким типом KRAS доказана эффективность панитумумаба как при монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в первой и второй линии лекарственного лечения

Исследование REAL-3 был разработано для изучения сравнительной эффективности панитумумаба с комбинированной химиотерапией (эпирубицин/оксалиплатин/капецитабин). 553 пациента в 63 центрах были рандомизированы на 2 группы: химиотерапия с панитумумабом и без него. Медиана ОВ был 11,3 месяцев в группе только химиотерапии по сравнению с 8,8 месяцев в группе с панитумумабом. При использовании панитумумаба отмечалась 3-4 степени диареи, сыпь, воспаления слизистой обо-

лочка и гипомагнемия с меньшей гематологической токсичностью [36].

Кроме того, ни эрлотиниб, ни гефитиниб также не продемонстрировали терапевтической активности в III фазе исследований. Основываясь на приведенных выше результатах, решено не проводить дальнейших клинических испытаний анти-EGFR моноклональными антителами при РЖ.

Антиангиогенная терапия. У пациентов с РЖ отмечается корреляция уровня VEGF с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом [9].

Бевацизумаб. В некоторых исследованиях II фазы демонстрировались обнадеживающие результаты применения бевацизумаба при РЖ. Так, использование комбинации иринотекана, цисплатина и бевацизумаба в первой линии терапии метастатического РЖ позволило достичь 65% объективных ответов, медианы ВВП 8,3 мес. и медианы ОВ 12,3 мес. [28]. Во второй линии лечения назначение доцетаксела с бевацизумабом у 23 больных привело к стабилизации процесса у 13 больных [27]. На ASCO 2010 были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором 774 больных получали цисплатин с 5-фторурацилом или капецитабином с или без добавления бевацизумаба [25]. Основной задачей исследования было увеличение продолжительности жизни. Добавление бевацизумаба достоверно повысило частоту объективного ответа с 29,5% до 38% (p=0,01) и ВВП с 5,3 мес. до 6,7 мес.. В то же время отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни с 10,1 мес. до 12,1 мес., однако различия не достигли достоверности. Интересно, что выигрыш от назначения бевацизумаба сильно варьировал среди различных этнических популяций больных. Так, наилучшие результаты от назначения бевацизумаба были отмечены среди пациентов из Южной Америки (6,8 мес. и 11,5 мес.), меньший выигрыш – у пациентов из Европы (8,6 мес. и 11,1 мес.) и отсутствие такового – среди азиатской популяции больных (12,1 мес. и 13,9 мес.). Причина этих различий не ясна. Одним из возможных объяснений может быть сильный дисбаланс в характере лечения - после прогрессирования: пациенты из Азии значительно чаще получали вторую линию химиотерапии (66%) по сравнению с «европейцами» (31%) и «американцами» (21%). Экспериментальный режим оказался достаточно безопасным. Среди «типичной» для бевацизумаба токсичности возросла частота артериальной гипертензии (с 0,5% до 6,2%) и перфораций полых органов (с 0,3% до 2,3%). Интересно, что не увеличилась частота артериальных и венозных тромбозов, кровотечений, а 60-дневная летальность от токсичности в группе с бевацизумабом была даже несколько ниже (3,1% и 5,8%). Несмотря на формально негативные результаты исследования AVAGAST (продолжительность жизни

не была достоверно улучшена), активность бевацизумаба при РЖ не вызывает сомнения, что выразилось в повышении частоты объективных ответов и выживаемости до прогрессирования. Отсутствие факторов, позволяющих проводить селекцию пациентов, не дает возможности выделить ту подгруппу, в которой выигрыш от препарата был бы максимальным. Выявленные различия в эффективности терапии среди больных из различных географических областей необходимо учитывать при планировании будущих исследований.

Рамуцирумаб - полностью человеческое анти-VEGFR моноклональное антитело. В ходе первой фазы клинических испытаний препарат продемонстрировал противоопухолевую активность и антиангиогенные эффекты в широком диапазоне уровней доз, дав возможность предположить, что рамуцирумаб может иметь благоприятный терапевтический индекс в лечении злокачественных опухолей, поддающихся VEGFR-2 ингибированию [30].

В рандомизированном, двойном слепом исследовании III фазы REGARD была определена эффективность рамуцирумаба во второй линии в лечении метастатической аденокарциномы желудка [10]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первая группа получала рамуцирумаб (8 мг/кг) + поддерживающая терапия, вторая группа - плацебо + поддерживающая терапия каждые 2 недели до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или смерти. Медиана ОБ составила 5,2 месяцев для рамуцирумаб-группы и 3,8 месяцев для группы плацебо. Медиана ВВП составила 2,1 и 1,3 месяцев, 12-недель ОБ составила 40% и 16%, частота ОЭ составила 3,4% и 2,6%, соответственно.

Ещё одно рандомизированное многоцентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (RAINBOW) для оценки безопасности и эффективности паклитаксела и рамуцирумаба по сравнению с паклитакселом + плацебо всё еще продолжается.

Апатиниб представляет собой малую молекулу, обладающую тирозинкиназной активностью, ориентированную на VEGFR [33]. В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании II фазы у пациентов с метастатическим РЖ, пациенты были рандомизированы для получения плацебо или апатиниб (850 мг один раз в день и 425 мг два раза в день) [17]. Результаты оказались следующими: медиана ВВП 1,4 мес., 3,4 мес., 3,4 мес.; медиана ОБ 2,5 мес., 4,8 мес., 4,3 мес., соответственно. Основные побочные эффекты препарата это гипертензия и ладонно-подошвенный синдром. На основании этих данных в настоящее время в Китае проводится рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы. Пациенты получают апатиниб 850 мг раз в сутки или

плацебо до прогрессирования заболевания, невыносимой токсичности или отказа от лечения.

Афлиберцепт относится к группе VEGF ловушек и представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточных доменов человеческого VEGFR, слитого с Fc-участком человеческого иммуноглобулина G1 [29]. Его биологическая сродство к VEGF, как сообщается, значительно выше, чем бевацизумаба [16]; Однако, нет никаких доклинических данных о его повышенной эффективности при метастатическом РЖ.

Афлиберцепт недавно был одобрен FDA для больных с резистентной формой колоректального рака. Клиническое исследование II фазы для определения эффективности и безопасности афлиберцепта в сочетании с FOLFOX6 по сравнению с одним FOLFOX6 у пациентов с РЖ продолжается.

Ингибиторы MET. С-Met - прото-онкоген, который кодирует белок, известный как рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR) [20]. Он стимулирует распространение опухолевых клеток, инвазию, защиту от апоптоза и ангиогенез [5]. Высокий уровень экспрессии с-Met коррелирует с плохой выживаемостью пациентов с РЖ [24].

Ингибиторы с-Met включают в себя моноклональные антитела и малые молекулы, которые ингибируют ферментативную активность с-Met ТК. Повышенная экспрессия с-Met и его лиганд часто встречается при РЖ, и связана с высокой агрессивностью болезни [34].

Тивантиниб является малой молекулой, селективной к с-MET и находится в стадии исследования в лечении некоторых видов опухолей. В одном из исследований II фазы в Азии тивантиниб назначался в режиме монотерапии (360 мг два раза в день, ежедневно, перорально) больным, ранее получавшим лечение по поводу метастатического РЖ. Полученные скромные результаты стали основанием для проведения дальнейших исследований [23].

Онартузумаб - гуманизированное моноклональное антитело, направленное против HGFR. В настоящее время проводится многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, по оценке эффективности и безопасности онартузумаба в сочетании с FOLFOX6 у пациентов с метастатическим HER2-отрицательным, с-Met-положительным РЖ.

Ингибиторы m-TOR. М-TOR является ключевой протеинкиназой, которая регулирует рост и пролиферацию клеток, клеточный метаболизм и ангиогенез [3]. Ненадлежащая активация м-TOR приводит к соответствующим изменениям. Повышенная экспрессия м-TOR была выявлена и в злокачественных клетках желудочно-кишечного тракта.

Эверолимус является пероральным ингибитором м-TOR. Эверолимус продемонстрировал проти-

воопухолевую активность при раке желудка в доклинических исследованиях [4]. В исследовании II фазы 53 ранее леченных пациентов с метастатическим РЖ получали эверолимус. Клинический эффект был отмечен в 56,0% случаев с медианой ВВП 2,7 месяцев [8]. На основе этих результатов была инициирована III фаза исследования эверолимуса у больных с распространенным РЖ (GRANITE-1) [35]. В общей сложности в исследование было включено 656 пациентов из 23 стран: 439 получали эверолимус, 217 - плацебо. Медиана ОБ составила 5,39 месяцев с эверолимусом против 4,34 месяцев с плацебо. Медиана ВВП составила 1,68 против 1,41 месяцев. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, снижение аппетита и общая слабость. Таким образом, монотерапии эверолимусом не приводит к существенному улучшению ОБ у пациентов с распространенным РЖ, ранее получавшим 1 или 2 линии системной химиотерапии.

Таким образом, обнадеживающие результаты, полученные по данным исследования ToGA, стали стимулирующим фактором для дальнейших исследований в области таргетной терапии метастатического РЖ. Широкий спектр точек приложения и наличие достаточного количества потенциально эффективных таргетных препаратов позволяет надеяться на прорыв в лечении данной сложной патологии.

Ключевые слова: рак желудка, таргетная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bang Y. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study.// *J Clin Oncol*, 2012, (suppl 34), p.11.
2. Bang Y., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in Combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for Treatment of HER2 positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial.// *The Lancet*, 2010, v.376, p.687-97.
3. Bjornsti M., Houghton P. The TOR pathway: a target for cancer therapy.// *Nat Rev Cancer*, 2004, v.4, p.335-348.
4. Cejka D., Preusser M., Woehrer A. et al. Everolimus (RAD001) and anti-angiogenic cyclophosphamide show long-term control of gastric cancer growth in vivo.// *Cancer Biol Ther*, 2008, v.7, p.1377-1385.
5. Comoglio P., Giordano S., Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience.// *Nat Rev Drug Discov*, 2008, v.7, p.504-516.
6. Cortés J., Fumoleau P., Bianchi G. et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer.// *J Clin Oncol*, 2012, v.30, p.1594-1600.
7. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Upper gastrointestinal clinical studies group of the national cancer research institute of the United Kingdom: capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.// *N Engl J Med*, 2008, v.358, p.36-46.
8. Doi T., Muro K., Boku N. et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer.// *J Clin Oncol*, 2010, v.28, p.1904-1910.
9. Ferrara N., Gerber H., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors.// *Nat Med*, 2003, v.9, p.669-676.
10. Fuchs C., Tomasek J., Cho J. et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy.// *J Clin Oncol*, 2012, (suppl 34):LBA5.
11. Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target.// *Ann Oncol*, 2008, v.19, p.1523-1529.
12. Hecht J., Bang Y., Qin S. et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: The TRIO-013/LOGiC Trial.// *J Clin Oncol*, 2013, (Suppl 31):LBA4001.
13. Hofmann M., Stoss O., Shi D. et al. Assessment of a HER2-scoring system for gastric cancer: results from a validation study.// *Histopathol*, 2008, v.52, p.797-805.
14. Kamangar F., Dores G., Anderson W. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world.// *J.Clin. Oncol.*, 2006, v.24, p.2137-2150.
15. Kim J. Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer.// *Korean J Intern Med*, 2013, v.28, p.149-155.
16. Lassoued W., Murphy D., Tsai J. et al. Effect of VEGF and VEGF Trap on vascular endothelial cell signaling in tumors.// *Cancer Biol Ther*, 2011, v.10, p.1326-1333.
17. Li J., Qin S., Xu J. et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase, three-arm, placebo-control study of apatinib as third-line treatment in patients with metastatic gastric carcinoma.// *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl):4019.

18. Lordick F., Kang Y., Chung H. et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial.// *Lancet Oncol*, 2013, v.14, p.490-499.
19. LoRusso P., Weiss D., Guardino E. et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer.// *Clin Cancer Res*, 2011, v.17, p.6437-6447.
20. Maulik G., Shrikhande A., Kijima T. et al. Role of the hepatocyte growth factor receptor, c-Met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition.// *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, v.13, p.41.
21. Moehler M., Mueller A., Trarbach T. et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study.// *Ann Oncol*, 2011, v.22, p.1358-1366.
22. Murad A., Santiago F., Petroianu A. et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer.// *Cancer*, 1993, v.72, p.37-41.
23. Muro K., Ryu M.H., Yasui H. et al. A phase II study of tivantinib monotherapy in patients with previously treated advanced or recurrent gastric cancer.// *J Clin Oncol*, 2012, (suppl):4082.
24. Nakajima M., Sawada H., Yamada Y. et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas.// *Cancer*, 1999, v.85, p.1894-1902.
25. Ohtsu A., Shah M., Van Cutsem E. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.// *J Clin Oncol*, 2011, v.29, p.3968-3976.
26. Scheithauer W., Kornek G., Hejna M. et al. Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial.// *Ann Hematol*, 1994, 73:A181.
27. Shah M., Jhawer M., Ilson D.H. et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma.// *J Clin Oncol*, 2011, v.29, p.868-874.
28. Shah M., Ramanathan R., Ilson D.H. et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.// *J Clin Oncol*, 2006, v.24, p.5201-5206.
29. Sharma T., Dhingra R., Singh S. et al. Afibercept: a novel VEGF targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple tumors.// *Mini Rev Med Chem*, 2013, v.13, p.530-540.
30. Spratlin J., Cohen R.B., Eadens M. et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab, a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2.// *J Clin Oncol*, 2010, v.28, p.780-787.
31. Tabernero J., Hoff P.M., Shen L. et al. Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: An international phase III study (JACOB).// *J Clin Oncol*, 2013, (suppl 31):TPS4150.
32. Tanner M., Hollmen M., Junttila T. et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab.// *Ann Oncol*, 2005, v.16, p.273-8.
33. Tian S., Quan H., Xie C. et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo.// *Cancer Sci*, 2011, v.102, p.1374-1380.
34. Underiner T., Herbertz T., Miknyoczki S. Discovery of small molecule c-Met inhibitors: evolution and profiles of clinical candidates.// *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2010, v.10, p.7.
35. Van Cutsem E., Yeh K., Bang Y. et al. Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1.// *J Clin Oncol*, 2012, (Suppl 4):LBA3.
36. Waddell T., Chau I., Cunningham D. et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial.// *Lancet Oncol*, 2013, v.14, p.481-489.
37. Wagner A., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006, v.24, p.2903-2909.

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

А.Г. Гасымов, А.Р. Алиев
Национальный центр онкологии, г.Баку.

STATUS OF SOME COMPONENTS OF HOMEOSTASIS IN THE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED STOMACH CANCER

A. Gasimov, A. Aliyev
National Center of Oncology, Baku

The aim of our research is to study and analysis of main indicators of homeostasis of patients with stomach cancer. Valuing functional condition of organs and systems of organism depending on forms and complications of the cancer of stomach and degree of their expression will lead to the purposive correcting therapy at the stages of treatment and it will improve the conditions of enduring of planed operative intervention owing to the improvement of adapting activity of system post aggressive reaction and ase result it will exercise favorable influence on the results of treatment in whole.

Key words: cancer of stomach, homeostasis

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется свыше 700000 новых случаев рака желудка (РЖ) [7]. В странах СНГ РЖ занимает второе место среди злокачественных опухолевых заболеваний. При этом, больные РЖ поступают в стационар при более поздних стадиях и с осложненным клиническим течением. Нередко, местнораспространенный РЖ требует проведение расширенно-комбинированных операций. Большинство этой категории больных резко ослаблены, что отрицательно влияет на результаты лечения [6]. Основными проявлениями этого состояния, вынуждающими пациентов обращаться в медицинские стационары являются нарушения алиментарного питания анемия различного генеза, нарушения метаболизма. Обуславливают вышеуказанную симптоматику наличие анорексии или обтурационного синдрома, кровотечение различной интенсивности, приводящие к дисфункциям различных звеньев гомеостаза [2]. Изменения обменных процессов находятся в прямой зависимости от тяжести состояния больных РЖ [4], а именно, тяжесть нарушений метаболизма белков, липидов, углеводов, электролитов, микроэлементов, витаминов и водного баланса зависит от степени обтурации просвета желудка и интенсивности кровопотери. Наиболее ощутимые сдвиги наблюдаются в метаболизме белков и углеводов [1,5]. Одновременно идет нарушение водно-электролитного баланса, увеличение плазменного объема, снижение гематокрита и объёма циркулирующей крови [3].

Целью исследования было изучение параметров нарушений функционального состояния различных

звеньев гомеостаза у больных с осложненным клиническим течением РЖ, которым планировались проведение расширенных и расширенно-комбинированных операций на желудке.

В проведенной работе использованы результаты комплексного обследования и хирургического лечения 684 больных РЖ, находившихся на стационарном лечении в отделении абдоминальной онкологии Национального центра онкологии (НЦО) Азербайджанской Республики в период с 2005 по 2014 год включительно.

Для оценки состояния гомеостаза всем больным РЖ нами проведено исследование, заключающееся в определении и изучении состояния периферической крови, белкового обмена, степени активности различных ферментов, тимоловой пробы (ТП) и концентрации билирубина (БЛР) в крови, электролитного обмена у этой категории пациентов.

Основная часть пациентов были представителями мужского пола – 481 (70,47%). Большинство больных РЖ (560) находилось в возрастной группе от 51 до 70 лет, что составило 81,87%.

Больные РЖ по клиническим стадиям заболевания распределены как на основании результатов интраоперационной ревизии и заключения морфологического исследования удаленного препарата, так и данных комплексного дооперационного обследования. Стадийность заболевания устанавливалась в зависимости от распространенности злокачественного опухолевого процесса согласно 7-ой общепринятой международной классификации стадийности РЖ по системе TNM.

Итак, преобладающее большинство больных РЖ обратилось или было направлено в онкологическое учреждение на более поздних стадиях заболевания. Из 684 пациентов со злокачественными опухолями желудка у 601 (87,86%) была установлена Ша-с клиническая стадия заболевания. Лишь у 83 больного (12,14%) была констатирована I и II стадия заболевания.

Зачастую, диагноз РЖ устанавливается после присоединения грозных осложнений основного заболевания, побудивших больных обратиться в стационар. Большинство больных РЖ поступили в НЦО с осложненным клиническим течением. Первыми проявлениями рака, побудившими пациентов обратиться в стационар, явились различной степени выраженности и тяжести осложнения основного заболевания. При РЖ наиболее часто встречающимися осложнениями являлись стеноз и кровотечение из опухоли. Из 684 больных РЖ у 452 (66,08%) отмечено осложненное течение основного заболевания. Наиболее часто встречающимся осложнением РЖ являлось нарушение алиментарного питания, проявляющееся тошнотой, рвотой пищевыми массами и дисфагией. Причинами данных проявлений являлся стеноз, нарушение перистальтики желудка, раковая интоксикация. В нашем исследовании он был выявлен у 352 (51,46%) пациентов РЖ. Кровотечения различной степени интенсивности наблюдались в 78 случаях, что составляет 16,12% от общего числа больных РЖ. Перфорация злокачественной опухоли желудка – наиболее отягчающее состояние больного осложнение, требующее безотлагательного хирургического вмешательства. В наших наблюдениях было констатировано 11 случаев этого осложнения, что составило 1,61%.

Изучение состояния некоторых показателей гомеостаза позволило установить частоту изменений со стороны периферической крови. Умеренное снижение гемоглобина, в пределах 110-80 г/л выявлено у 478 (69,88%) больных РЖ. Выраженное снижение гемоглобина (менее 80 г/л) определено у 68 (9,94%) у больных РЖ, при этом число эритроцитов у них не превышало $2,7 \times 10^{12}$.

Изучение показателя активности АлАТ проведено всем больным РЖ. При этом было отмечено, что при II и Ша стадиях заболевания из у 54,74% наблюдается повышение активности этого фермента. При больших клинических стадиях РЖ у 60,67% выявлена гипераланин-аминотрансфераземия. Всего из 452 пациентов с осложненным течением ракового процесса желудка (стеноз различной степени выраженности, кровотечение различной интенсивности, перфорация) в 77 (61,95%) случаях зафиксировано повышение активности АлАТ, а в случаях с неосложненным течением – из 236 больных у 113 (47,88%). Итого в нашем наблюдении у 57,61% пациентов от-

мечено повышение активности АлАТ.

Изучение активности аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови также было проведено всем больным РЖ. При этом установлено, что при более ранних стадиях заболевания у 31,52% наблюдается повышение ее активности. При поздних стадиях РЖ в 36,05% случаях также было зафиксировано повышение активности АсАТ. При наличии осложненного течения основного заболевания (перфорация, стеноз, кровотечение) из 452 больных у 171 (37,83%), а при неосложненном – из 236 пациентов у 55 (23,31%) констатировано повышение АсАТ. Итак, в наших исследованиях из 684 больных РЖ у 33,71% было установлено повышение АсАТ.

Изучение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) было проведено 623 больным РЖ. При анализе полученных данных установлено, что при II и Ша клинической стадии РЖ у 39,56% отмечается повышение активности этого фермента. При больших клинических стадиях заболевания у 45,78% также констатировано повышение ГГТ. Повышение активности ГГТ зафиксировано в 47,93% случаях при наличии и в 33,96% при отсутствии клинически осложненного течения основного заболевания. Итак, в наших наблюдениях при РЖ повышение активности ГГТ составляет 37,93%.

Изучение щелочной фосфатазы (ЩФ) также было проведено 623 больным РЖ. При этом выявлено, что при II и Ша стадиях заболевания у 32,97% наблюдается повышение активности ЩФ, а при более поздних стадиях заболевания её повышение выявлено у 39,76%. При осложненном клиническом течении РЖ у 40,51% констатировано повышение активности ЩФ, а при неосложненном течении основного заболевания в 26,42% случаях из. Итак, при РЖ у 36,21% больных отмечается повышение активности ЩФ.

Изучение активности холинэстеразы (ХЭ) было произведено 365 больным РЖ. В результате анализа установлено, что что при II и Ша стадиях заболевания у 14,12% наблюдается снижение активности ХЭ, а у остальных исследуемых пациентов в 18,18%) случаях отмечено ее снижение. При осложненном и неосложненном клинических течениях в 17,39% и 12,76% случаях соответственно зафиксировано снижение активности ХЭ. Таким образом, у 16,05% пациентов РЖ было констатировано снижение активности ХЭ.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что повышение частоты выявления всех исследованных ферментных дисфункций печени наблюдается с увеличением стадии заболевания и с усугублением клинического течения РЖ. Различия в повышении активности АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ и снижении ХЭ наиболее выражены при сопоставлении больных с наличием осложнений основного за-

болевания и их отсутствии. Особенно, эта разница ощущается при сравнении показателей ферментативного обмена пациентов РЖ со II и IIIа клинической стадией заболевания без наличия осложнений основного заболевания и больных с поздними клиническими стадиями с осложнённым клиническим течением.

Изучение белкового обмена было проведено всем больным РЖ. При этом, было установлено снижение уровня общего белка ниже нормы у 35,77% при II и IIIа стадии заболевания, а при более поздних клинических стадиях – у 38,28%. Всего из 452 больных с осложненным течением РЖ в 40,32% случаях зафиксирован уровень общего белка ниже нормы, а при неосложненном клиническом течении из 236 больных в 30,11%. Уровень альбуминовой фракции в крови ниже нормы у 35,78% при II и IIIа стадией заболевания, а при более поздних стадиях – у 41,56%. При осложненном клиническом течении РЖ снижение альбумина в крови ниже нормы из 452 больных установлено у 41,14%, а при неосложненном – у 33,34%. Снижение протромбинового индекса (ПТИ) ниже 80% констатировано у 14,74% со II и IIIа стадией заболевания, а при IIIб и выше стадиях РЖ – у 17,98%. Из 452 больных с осложненным клиническим течением РЖ снижение ПТИ установлено в 18,55%, а из 236 с неосложненным – в 11,67% случаях.

В результате исследования установлено, что при всех случаях снижения протромбинового индекса (ПТИ) отмечается снижение уровня общего белка и его альбуминовой фракции. Анализ полученных данных также показал, что с увеличением стадии заболевания частота выявления нарушения белкового обмена повышается. Наличие осложненного клинического течения РЖ также повышает частоту выявляемости изменения исследуемых в сыворотке крови показателей белкового обмена и степени их выраженности.

В результате проведенного исследования было установлено повышение тимоловой пробы (ТП) у 23,36% больных РЖ, при этом повышение более 10ЕД – в 9,818% случаях. Повышение порогового значения ТП среди пациентов с осложненным клиническим течением установлено у 18,58%, а с неосложненным – у 4,91%. Разница между полученными величинами статистически достоверна в интервале $p < 0,05$. Проведенное исследование показало, что при наличии осложнений основного процесса и с увеличением клинической стадии заболевания частота выявления повышения ТП, а также, и степени ее выраженности повышаются.

Результаты исследования при определении БЛР в сыворотке крови показали повышение его концентрации у 8,15% больных РЖ, причем более 1,5 раз – всего у 1,63% пациентов. Выявлено также и то,

что при присоединения осложненного клинического течения частота развития нарушений пигментной функции печени повышается. У всех больных РЖ при повышении БЛР отмечается повышение АлАТ, ГГТ и ТП.

Итак, наиболее часто у больных РЖ отмечалось повышение активности АлАТ. Далее, по мере убывания частоты выявления нарушений биохимических показателей, наблюдалось повышение ГГТ, ЩФ, ТП, снижение ХЭ, ПИ, увеличение концентрации билирубина в крови. Результаты исследования также показали и то, что при увеличении концентрации билирубина в крови отмечаются изменения всех исследуемых биохимических показателей в сторону ухудшения. Исходя из сказанного выше, можно заключить, что при проявлении лабораторных признаков печеночной нефропатии наблюдаются изменения активности ферментов, повышение ТП и снижение ПИ и ХЭ. Частота выявления снижения ХЭ и ПИ в нашем исследовании практически одинакова и встречается сочетанно, причем при этом отмечается повышение ТП и повышение активности АлАТ, ГГТ, ЩФ. В подавляющем большинстве случаев повышение ТП сопровождается повышением АлАТ, ГГТ и ЩФ. Повышение активности ЩФ и ГГТ в большинстве случаев наблюдалась нами одновременно и при этом, практически всегда, было зафиксировано повышение АлАТ. Иначе говоря, наиболее информативным показателем гепатоцеллюлярной дисфункции является АлАТ, а наименее чувствительным – повышение в крови концентрации билирубина.

Изучение больных РЖ выявило нарушения в электролитном обмене, особенно, при таких осложнениях как декомпенсированный стеноз желудка и глубокая анемия, обусловленная кровотечением. При этом дефицит натрия установлен у 106 (15,5%) больных РЖ, калия – 86 (12,57%), хлоридов – 79 (11,54%).

Статистическая обработка выполнена методом табличной корреляции. При этом факториальными признаками взяты повышение клинической стадии РЖ и присоединение осложнений основного заболевания, а результативным наличие и повышение степени выраженности гепатопатий. (по АлАТ). Полученные результаты статистически достоверны.

Таким образом, РЖ приводит к выраженному изменению гомеостаза. Осложненное клиническое течение РЖ, сопровождающееся нарушением алиментарного питания, обусловленного дисфагией и стенозом различной степени выраженности и раковой интоксикацией, приводит к истощению функциональных ресурсов организма, что в конечном итоге проявляется более тяжелыми метаболическими дисфункциями. Проведенное исследование установило состояние периферической крови у больных РЖ, нарушение белкового и электролитного обменов, ши-

роту распространения дисфункций печени и степень их выраженности. Хотя функциональные резервы у больных РЖ снижены, в большинстве случаев до операции они находятся в компенсированном состоянии. Однако, вследствие влияния общей хирургической агрессии как в интра-, так и в постоперационном периодах, выявленные нарушения метаболизма некоторых органов и систем, в большинстве своем носящих субклинический характер, могут перейти в манифестирующие, оказывая отрицательное влияние на результаты лечения, усугубляя прогноз основного заболевания. Таким образом, у больных РЖ необходимо проведение более тщательного исследования и оценки функционального состояния органов и систем организма в зависимости от видов осложнений основного заболевания и степени их выраженности, что приведет к целенаправленной подготовке этих больных к операции и правильному выбору методов корректирующей терапии и ведении их как в интра-, так и в постоперационном периодах. Данный подход, вероятно, улучшит условия переносимости планируемой хирургического вмешательства, что в конечном итоге окажет благоприятное влияние на результаты лечения больных РЖ в целом.

Ключевые слова: рак желудка, гомеостаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Джафаров Р.Д., Михайлов М.И. Влияние длительного носительства вируса гепатита В на отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы. // Вопросы онкологии, 1992, №3, с.330-337.
2. Алиев А.Р., Ибрагимов Э.И., Абдуллаев А.А. Классификация гепатопатий. // Гафгазын стоматоложи йениликляри, Баку, 2002, №4, с.37-41.
3. Амирасланов А.Т., Мистакопуло Н.Ф., Кныров Г.Г., Мистакопуло Ф.Н. Кахексия у больных раком пищевода и желудка. // Баку, Тэбиб, 1998, с.19-145.
4. Carrere P., Costanzi A., Segala W. et. al. // Ann. Ital. Chir., 1995, v.66, p.218-224.
5. Deems R., Friedman L., Friedman M. et. al. Relationship between liver biochemical tests and dietary intake in patients with liver diseases. // J. Clin. Gastroenterol., 1994, v.18, p.304.
6. Fielding L., Phillips R., Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. // Lancet, 1989, v.1, p.595-597.
7. Landis S., Murrey T., Bolden S., Wingo P. // Cancer statistics. 1999, Ca.1999, v.3, p.3-8.

SÜD VƏZİSİ XƏRÇƏNGİNİN METASTATİK FORMALARININ KOMPLEKS TERAPİYASI ZAMANI ADYUVANT ŞÜA MÜALİCƏSİNİN ROLU

*C.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov, T.Ə.Nəcəfov, S.E.Rəhimova, S.S.Qurbanov, L.A.Məcidova, R.C.Cavadov,
S.R.Əliyeva, Z.M. Həsənova, K.S.Əkbərov, Ş.Ş.Osmanov*
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

THE ROLE OF ADJUVANT RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

*J.Aliyev, R.Jafarov, T.Najafov, S.Rahimova, S.Gurbanov, L.Majidova, R.Javadov,
S.Aliyeva, Z.Hasanova, K.Akbarov, Sh.Osmanov*
National Center of Oncology, Baku

Modern treatment for breast cancer is multidisciplinary and includes breast-preserving surgery with sentinel lymph node biopsy with adjuvant chemo and radiation therapy. The use of adjuvant radiation therapy improves local control, but overall survival benefit remains controversial.

Key words: breast cancer, adjuvant radiation therapy, breast-preserving surgery

Süd vəzisi ilə xəstələnmə və ölüm hadisələri inkişaf etmiş ölkələrlə yanaşı respublikamızda da onkoloji xəstəliklər sırasında ön yerlərdə təsadüf edilir [2].

Bu xəstəliyin müalicəsi ilkin mərhələlərin vaxtında müəyyən edilməsi ilə bağlıdır. Lakin prosesin ilk əlamətlərinin vizual və palpator müayinə üçün asan və əlverişli olmasına baxmayaraq xəstələrin 50% - artıq hissəsi xəstəliyin yerli yayılmış formalarında həkimə müraciət edirlər ki, bu zaman tək cərrahi müalicə kifayət etmir. Buna görə də operasiyadan sonrakı dövrdə xəstələrə adyuvant müalicə tədbirləri olunur. Son zamanlar adyuvant müalicə programlarına PKT və anti estrogen terapiya ilə yanaşı şüa terapiyasının aparılması bir sıra əcnəbi alimlər süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan formalarında adyuvant müalicə programına PKT kursları ilə yanaşı şüa terapiyasını əlavə etməyi vacib sayırlar [1,3,4,6,7,10].

Qeyd etmək lazımdır ki, əgər adyuvant şüa terapiyası əvvəlcə süd vəzisinə şiş törəməsinin mərkəzi və ya daxili kvadrantlarında yerləşdiyi hallarda 2 zonadan parasternal və körpücük zonalarına 35-40 qrey dozada aparılırsa, indi adyuvant şüa terapiyasını risk qrupuna daxil olan xəstələrin hamısına və yalnız adyuvant PKT sonra; orqanqoruyucu əməliyyatlarından sonra süd vəzi, regional zonalara 40-50 qrey, (şişin yatağına əlavə 10-20 (qrey)) olunuqla və ya RM sonra xəstələrinin regional zonalardan əlavə operasiya çarığına da aparılmasını tövsiyyə edirlər.

Bizim fikrimizcə, bu taktika, modifikasiya olmuş mastektomiya zamanı ya yalnız sentinel l/d çıxarılması, yaxud yalnız I səviyyə aksilyar disseksiya edildiyi hallar üçün nəzərdə tutulur ki, Avropa və Amerika onkoloqları əməliyyatların daha çox kosmetik cərrahi effektivinə üstünlük verməklə operativ travmanı minimizasiya edərək

adyuvant müalicə komponentlərinə daha çox üstünlük verməklə yerli residiv və uzaq nəticələrin effektivini artırmağa çalışmaqdadır. Son zamanlarda, süd vəzisi xərçənginin "surroqat" kliniki pozmalarının (lyuminal A, lyuminal B, bazal və ya trippel negativ və HER-2 müsbət) pozmalarının aşkar olması adyuvant müalicə taktikasının dəyişdirilməsi vacibliyini tələb etmiş oldu ki, bu proqramda risk qrupuna daxil olan xəstələrə adyuvant şüa müalicəsi aparılması təkidlə tövsiyə olunur.

Qeyd olunan risk qrupuna daxil olan xəstələrə adyuvant PKT kursları ilə birgə şüa terapiyasının aparılması digər alimlər tərəfindən də dəstəklənməkdədir [1,5,10,8,9,11].

Tədqiqatın məqsədi. Süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan xəstələrin cərrahi müalicəsindən sonra adyuvant şüa terapiyasının effektivliyinin qiymətləndirilməsi.

Tədqiqatın metodu və materialları. Tədqiqatın süd vəzisi xərçəngi diagnozu olan morfoloji verifikasiyalı 100 xəstə barədə məlumat toplanması nəzərdə tutulur.

Bütün xəstələrdə istər operasiya önü, istərsə də rekonvolensiya dövründə və dinamik nəzarətdə müəyyən prognostik amillər öyrənilməyi nəzərdə tutulur.

Xüsusilə, həmin alimlər şüa terapiyasının adyuvant rejimdə istifadə olunmasının vacibliyini risk qrupuna daxil olan xəstələrdə aparılmasını tövsiyyə edirlər. Bu qrupa daxil olan xəstələrə aşağıdakı hallar aid edilir:

1. Şiş törəməsinin ölçülərinin 5 sm və daha böyük olması.
2. Şiş törəməsində morfoloji müayinə zamanı G-3 qradasiyası.
3. Aksilyar limfa düyünlərində 3-dən artıq metastazların aşkar edilməsi.

4. Şişin dəriyə invaziyası.
5. Estrogen, progesteron reseptorların həssaslığı olmaması.
6. HER-2 (new) reseptorun müsbət olduğu hallar.
7. K-67 indeksinin yüksək olması (yüksək ekspressiyası).

Bizim tədqiqata 01.01.2011 – 01.01.2014-cü illər ərzində daxil olmuş süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna aid olan 104 istələrin materialı daxil edilmişdir. Xəstələrin yaş dövrü 29-72 yaş hüduunda əhatə edilmişdir.

Xəstələrin 27,4% aktiv reproduktiv funksiyada 38,7% 5 ilə qədər menopauzada, 33,9% isə 5 ildən artıq menopauzada olmuşlar. 51 xəstə T1-2N1M0 mərhələsində, 53 xəstə T2-3N1-3 33,9% təsadüf etmişdir.

Xəstələrə adyuvant şüa terapiyası ABŞ “Varian” firmasının istehsal etdiyi “klinak” xətti gücləndirici aparatda birdəfəlik doza 2-2,6 qrey olmaqla summar ocaq dozası 50-60 qreyədək çatdırılmışdır.

Müzakirələr: Aparılan tədqiqatlarda məlum olmuşdur ki, ən çox residiv əmələ qəlmə tezliyi adyuvant şüa terapiyası aparılmış xəstələrdə (ilk 2-3 ildə) 8-13%-ə qədər (104 xəstə) risk qrupuna daxil olan adyuvant şüa terapiyası almamış xəstələrdə isə 18-24%-ə qədər çatmışdır. Xəstələrin yaşama dövrünə gəldikdə isə məlum olmuşdur ki, adyuvant şüa terapiyası olan xəstələrdə 4 illik ümumi yaşama dövrü 86,7±6,3 almayan qrupda 4 illik təşkil etmişdir.

Həmin qruplarda olan xəstələrin residivsiz 4 illik yaşama dövrləri isə müvafiq olaraq 73,3±8,2% və 69,6±6,1 il təşkil etmişdir.

Beləliklə, süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan xəstələrin adyuvant müalicəsində şüa terapiyasının adyuvant PKT sonra əlavə olunması residivlərin sayını azaltmaqla kompleks müalicənin yaxın təsirinə də öz müsbət effektini verməkdədir.

Tədqiqatlar davam edir.

Açar sözlər: süd vəzisi xərçəngi, adyuvant şüa terapiya, süd vəzinin orqanqoruyucu əməliyyatı

ƏDƏBİYYAT

1. C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev. Süd vəzi xərçəngində radikal operativ müalicədən sonra adyuvant radioterapiya – ona göstəriş, aparılması, nəticələri.// Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2009, № s.1, 8-21.
2. Д.А.Алиев, Ф.А.Марданлы. Заболеваемость злокачественными опухолями в Азербайджанской Республике в 2000 г.// Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2012, №, с. 3-10.
3. В.Ф.Семиглазов и др. Лучевая терапия рака молочной железы.// Вопросы онкологии, 2007, №4, с.443-446.
4. Е.В. Хмелевский. Лучевая терапия рецидивов рака молочной железы.// Вопросы онкологии, 2000, т.46, м.2. с.167-174.
5. Pierce L, Moughan J, White J, Winchester D, Owen J, Wilson JF: 1998-1999 patterns of care study survey of national practice patterns using breast conserving surgery and radiotherapy in the management of stage I-II breast cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, v.62, p.183-192.
6. Mələk Canuza və baş. Çocuk duvarına adyuvant radioterapi uygulanan məmə kanseri hastalarında tedair sırasındaki olan deęişimləri./ İstanbul. Məmə kanseri konfransı, 2008, s.231.
7. Meluire S. et al.; Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to uoadjuvant chemotherapy.// Int J Rad. Onc. Biol. Phys, v.68, p.1004-1009, 2007.
8. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E et al: Low locoregional recurrence rate among node negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy. //J Clin Oncol, 2006, v.24, p.3927-3932.
9. Yu J, Wilson L, Dasgupta T: Postmastectomy radiation therapy for lymph node negative locally advanced breast cancer after modified radical mastectomy.// Cancer 113, 2008, p.38-47..
10. Penelope Hopwooda,*; Joanne Havilandb; Judith Millsb; Georges Sumob; Judith M Blissb. The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: An Analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardisation of Breast Radiotherapy Trial). //The Breast, 2007, v.16, p.241-251.
11. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons.// Breast Cancer Res Treat, 2010, v.124, p.141-151.

РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫБОРЕ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д.Алиев, Н.А.Гулиев, Э.Р.Искендеров, А.М.Алиева, Г.С.Асадли
Национальный центр онкологии, г.Баку

THE ROLE OF INTRAOPERATIVE MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS IN THE CHOICE OF SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER

A.Aliyev, N.Quliyev, E.Iskenderov, A.Aliyeva, Q. Asadli
National Center of Oncology, Baku

The aim of this investigation is to conduct comparative analyses and to find out false results of fine needle biopsy of thyroid nodules in comparison with intraoperational frozen sections of this material. Intraoperative frozen sections revealed in 16% of patients papillary thyroid cancer and in 4% of patients microcarcinoma. Fine needle biopsy and frozen tissue results matched in 100% cases.

Key words: thyroid, cancer, emergency histological examination.

На сегодняшний день узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) выявляются у 20-30% людей нашей планеты [1]. Данная ситуация связана с распространением высококачественных ультразвуковых аппаратов позволяющих определять образования даже небольших размеров [3]. Среди них выявляются и злокачественные новообразования. К высокодифференцированным злокачественным опухолям щитовидной железы относится - папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), который составляет более 85% злокачественных опухолей (ЩЖ) [2,3]. Лечение ПРЩЖ основывается на сочетании хирургического и радионуклидного методов лечения с последующей гормональной супрессией. Несмотря на то, что некоторые авторы утверждают о целесообразности выполнения гемиструмэктомии или субтотальной резекции ЩЖ в случаи наличия образования небольших размеров (≥ 1 см) у больных ПРЩЖ с последующей гормональной супрессией [1,4], мы являемся сторонниками тотальной тиреоидэктомии. Данное направление в лечении нами было выбрано в связи с мультицентрическим ростом опухоли присущим ПРЩЖ и возникновению рецидива заболевания, которое требует проведения повторных операций, а также сводит на нет возможность поведения радиоабляции посредством радиоактивного йода.

В настоящее время в результате широкого внедрения в практику тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов ЩЖ, интраоперационное морфологическое исследование препарата (ИМИП) начинает носить индивидуальный характер [5]. Тактика лечения ПРЩЖ принятая нашим отделением сводится к выполнению на первом этапе тотальной тирео-

идэктомии основанием к выполнению которой наряду с другими служит морфологическая верификация заболевания.

Целью нашей работы является проведение сравнительного анализа и выявления ошибочных результатов исследования дооперационных материалов цитологического анализа ТАБ узлов ЩЖ с ИМИП. А также используя метод ИМИП обеспечить адекватность проведенного хирургического вмешательства.

Материал и методы. Проведен анализ результатов патоморфологического исследования материала 97 больных, находившихся на лечении в Национальном Центре Онкологии Азербайджанской Республики в период с 2009 по 2013 гг. Основную группу составили 50 больных получивших лечение в период с 2012 по 2014гг. Всем больным контрольной группы была проведена ИМИП при условии наличия одного или нескольких узлов в одной доле ЩЖ (дооперационное исследование отрицало наличие злокачественности). Случаи неопределенности заключений дооперационной цитологической диагностики ("подозрительные" узлы) не рассматривались в данной работе. Контрольную группу составили 47 больных получавших лечение в период с 2009 по 2010 гг. Данным больным ИМИП не проводилась, а объем операции определялся на основании ответов ТАБ. Макроскопическое изучение и вырезка проводились из нефиксированной в формалине ткани щитовидной железы. После фиксации и стандартной обработки изготавливались срезы толщиной 5 микрон, которые затем окрашивались по обычной методике гематоксилином и эозином.

Результаты: ИМИП позволило выявить у 16% больным ПРЦЖ, у 4% микрокарциному ЩЖ. Совпадение данных ИМИП с морфологическим исследованием постоянного препарата составил 100%. Всем пациентам с выявленным ПРЦЖ была проведена тотальная тиреоидэктомия. остальные пациенты получили лечение в объеме гемиструмэктомия. В контрольной группе всем больным первоначально была выполнена односторонняя гемиструмэктомия. У 21,2% больных постоянное исследование выявило наличие ПРЦЖ. Четверо больных (40%) были прооперированы повторно, двою больных (20%) отказались от лечения и еще двою больных повторно обратились через год с наличием шейки метастазов с одной стороны. Последним больным была выполнена тиреоидэктомия с лимфодиссекцией.

Выводы: Для уменьшения количества повторных операций, по нашему мнению, неоправданны многократные пункции узлов ЩЖ. Взяв во внимание тот аспект, что интраоперационный метод диагностики не занимает долго времени, а чувствительность его на много превышает цитологические ответы ТАБ, данный метод является методом выбора в диагностике рака ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, интраоперационное морфологическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. «Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey». //Clin. Endocrinol. (Oxf), 1999, v. 50, p.357-363.
2. Hamberger B. «Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care». //Am J Med 1982, v.73, p. 381—384.
3. Mazzaferri. «Management of a Solitary Thyroid Nodule». // N Engl J Med, 1993, v. 328, p. 553-559.
4. Nix P, Nicolaidis A, Coatesworth AP.«Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers». // Int. J. Clin. Pract, 2005, v. 59, p. 1459-1463.
5. Piraino P, Sepulveda A., Lillo R. et al. Thyroid cancer. Report of 85 cases // Rev. Med. Chil, 2000, № 4. p. 405–410

TOTAL LARİNQEKTOMIYA CƏRRAHİ ƏMƏLİYYATLARINDA DƏRİDƏ İSTİFADƏ OLUNAN T-tipli və “APRON”-tipli KƏSİKLƏR

Ə.C. Əliyev, N.Ə. Quliyev, Q.S. Əsədli, E.R. İskəndərov, Ü.N. Bağırov, A.M.Əliyeva
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

THE USE OF T-TYPE AND “APRON”-TYPE SKIN INCISIONS IN TOTAL LARYNGECTOMY

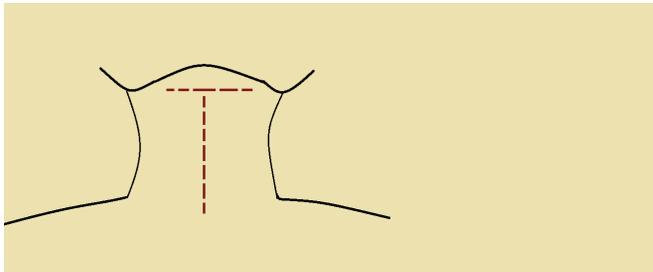
A.Aliyev, N.Guliyev, G.Asadli, E.Iskenderov, U.Bagirov, A.Aliyeva
National Center of Oncology, Baku

As we previously observed T-type skin incision projection coincidence with pharyngeal incision projection and it increases the risk of fistula formation. That is the reason why we use “Apron”- type skin incision, which causes less complications in comparison with T-type skin incision.

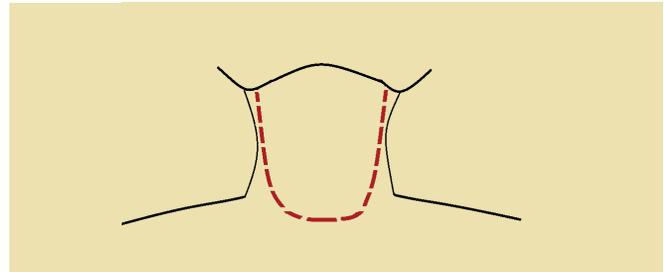
Key words: laryngeal cancer, total laryngectomy, “Apron”-type skin incision.

Qırtlaq xərçəngi yuxarı tənəffüs yollarının bədxəsəli şişləri arasında birinci yer alır. Bu ağır xəstəlik daha çox kişilərdə rast gəlinir, xüsusən də yaşlı nəsilə (60%-55 yaşdan yuxarı). Qırtlaq xərçəngi xəstəliyin yaranmasında professional məşquliyət, nikotin və alkoqolun qəbulu böyük rol oynayır [1]. Qırtlaq xərçənginin I-II mərhələsində şüa müalicəsi və ya orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyat aparılır. Qırtlaq xərçənginin III-IV mərhələsində isə kombinə olunmuş müalicə aparılır: Total larinqektomiya və şüa müalicəsi [2,3].

Təəssüf ki, xəstələrin əksəriyyəti xəstəxanaya gətirilməmişdir III-IV mərhələdə. Bu xəstələrdə tumor qırtlaq qığırdaqlarına invaziya edir, qırtlaqda stenoz yaranır və ara bir disfaqiya gətirir. Total larinqektomiya cərrahi əməliyyatlarında boyun dərisində daha çox iki cür kəsikdən istifadə olunur: T-tipli (ş.-1.) və “Apron” U-tipli kəsik (ş.-2.) [4].



Şəkil 1.



Şəkil 2.

2014-cü ilə qədər Milli Onkologiya Mərkəzində 388 xəstə Qırtlaq xərçəngi T3-4N0-2M0 diaqnozları ilə “Total Larinqektomiya” cərrahi əməliyyatı aparılmışdır. Onlardan 78 xəstədə boyunda T-vari kəsikdən istifadə olunmuşdur. 310 xəstədə isə “Apron” tipli kəsikdən istifadə olunmuşdur. Xəstələrin yaş həddləri 60-75 arasında idi. Total Larinqektomiya T-vari kəsiklə aparılan cərrahi əməliyyatlardan sonra 17 xəstədə- (21,7%) postoperasion ezofaqial fistula yaranmışdır. Onların arasında 5-xəstə bir dəfə 1-nəfərdə

isə iki dəfə təkrar cərrahi əməliyyat-“Farinqostomanın bağlanması” aparılmışdır. Bu faktlar xəstənin xəstəxanada qalma, nazogastral zondla qidalanma müddətini uzadır və bilavasitə xəstənin depressiyada olma müddətini artırır. “Apron” tipli kəsiklə aparılan Total Larinqektomiya cərrahi əməliyyatlardan sonra, 4 xəstədə- (1,3%) ezofaqial fistula yaranmışdır. Yalnız bir xəstəyə təkrar cərrahi əməliyyat-“Farinqostomanın bağlanması” aparılmışdır. 3 xəstədə isə ezofaqial fistula konservativ müalicə nəticəsində bağlandı.

Bizim müşahidələrimizə görə, dəridə T-tipli kəsik proyeksiyası, udlağın tikiş xətti proyeksiyası ilə üst-üstə düşdüyü üçün ezofaqial fistulanın əmələ gəlmə riskini artırır. Yuxarıdakı göstəriciləri nəzərə alaraq, “Apron”-tipli kəsiyə üstünlük verildiyi halda ezofaqial fistula daha az müşahidə edilir.

Açar sözlər: total larinqektomiya, qırtlaq xərçəngi, “Apron”-tipli kəsik.

ƏDƏBİYYAT

1. Əmirəliyev N.M. Qırtlaq Xərçəngi, 2002, 83s.
2. Paçes A.İ. Baş boyun şişləri, 2000, s.367-378.
3. Paçes A.İ., Çissov V.İ. Onkoloji əməliyyatların atlası. 1987, s.109-116.
4. William W. Montgomery Larinqs. Traxeya, Ezofagus və boyun cərrahiyyəsi. 2004, s.271-274.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ ПРООПЕРИРОВАННЫХ ЛАПАРОТОМИИ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Ш.А. Алыев, Г.А. Мамедбейли
Национальный центр онкологии, г. Баку

COMPARATIVE EVALUATION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER OPERATED LAPAROTOMY AND LAPAROSCOPIC TECHNIQUES

Sh. Aliyev, G. Mammadbeyli
National Center of Oncology, Baku

Our research shows that laparoscopic surgery is a modern method of surgical treatment of this pathology. Technology is characterized by quality, shortening of period of the combined treatment, increased of quality of life. Thus, this method can be an alternative method in the treatment on early stages of endometrial cancer.

Key words: laparoscopy, laparotomy, endometrial cancer.

Последние годы характеризуются особенно бурным развитием эндоскопической хирургии в гинекологии. В настоящее время, несмотря на начальный скептицизм некоторых хирургов, операции по поводу внематочной беременности, бесплодия, доброкачественных образований придатков матки практически не выполняются “открытым” способом.

Использование лапароскопического доступа для осуществления хирургических вмешательств на органах малого таза у женщин продемонстрировало техническую возможность проведения операций любой сложности и определило место лапароскопии, как основной методики лечения широкого спектра гинекологических заболеваний. Однако применение этого метода в онкогинекологии остается спорным. [6]

Следует отметить, что и в Азербайджане до настоящего времени лапароскопическая гистерэктомия не нашла применения в онкогинекологии. [2]

В качестве одного из основных аргументов противники лапароскопического доступа приводят сведения о большем количестве осложнений во время и после лапароскопических вмешательств по сравнению с операциями, произведенными путем чревосечения. [5]

Целью исследования явилась оценка эффективности лапароскопических операций в объеме экстирпации матки с придатками с или без тазовой лимфодиссекцией.

Материалы и методы. Нами в НЦО Азербайджанской Республики с 2011 по 2014 гг. было прооперировано 75 пациенток с раком эндометрия РЭ 50 пациенток были прооперированы открытым мето-

дом, а 25-лапароскопически. В комплекс предоперационных обследований вошли общий и биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансное обследование органов малого таза с оценкой инвазии миометрия и поражения тазовых лимфоузлов, гистологическое исследование материала, полученное при раздельном выскабливании полости и цервикального канала. Лапароскопия проводилась с использованием видеоэндоскопической установки фирмы «Karl Storz».

Результаты и обсуждения. Как было указано, в первую группу вошли 25 больных с клиническим диагнозом РТМ T1a—б N₀ M₀, оперированных в объеме лапароскопической гистерэктомии с билатеральной сальпингофорэктомией, 6 из которых была выполнена тазовая лимфодиссекция. Во 2-ю контрольную группу отобраны 50 больных (51,5%) с клинически локализованным раком эндометрия, подвергнутых открытой экстирпации матки с придатками, 19 из которых была выполнена тазовая лимфодиссекция.

В нашем исследовании мы придерживались классификации французской школы, по которой осложнения разделяют на потенциально летальные, большие нелетальные и малые.

1. Потенциально летальные осложнения:

а. анестезиологические осложнения б. газовая эмболия в. ранение магистральных узлов г. перитонит, возникший в результате нераспознанных повреждений кишечника или органов мочевого тракта.

2. Большие нелетальные осложнения: а. эмфизема средостения б. сердечные аритмии в. повреждение органов желудочно-кишечного тракта и моче-

вой системы г. травмы любых сосудов, вызывающие значительные кровотечения. Эти осложнения могут быть диагностированы интра- или послеоперационно, и обычно служат показанием к чревосечению.

3. Малые интраоперационные осложнения: а. перфорация органов брюшной полости иглой Вереша б. эмфизема сальника, подкожной и ретроперитонеальной клетчатки в. незначительные кровотечения. В послеоперационном периоде в эту же группу входят головная боль, боли в области плеча, раневая инфекция, грыжи и др.

Грозным внутриоперационным осложнением является повреждение органов ЖКТ. Чрезвычайно опасны повреждения неподготовленной толстой кишки. В связи с этим пациенткам контрольной группы советовалась диета за 3-4 дня до операции. Непосредственно за день и в день операции проводилась очистительная клизма. Осложнений такого типа в нашем исследовании не наблюдалось.

Одним из серьезных осложнений лапароскопической гистерэктомии являются механические и посткоагуляционные повреждения мочевыделительных органов (мочевого пузыря и мочеточников). В настоящем исследовании все ранения мочевого пузыря наблюдались только во время лапаротомной гистерэктомии. [7]

Ранения магистральных сосудов брюшной полости при лапароскопии относят к наиболее опасным осложнениям, т.к. они сопровождаются массивной кровопотерей и могут представлять непосредственную угрозу жизни пациентки. Больные с выраженным ожирением представляют наибольшую опасность в отношении ранений магистральных сосудов при лапароскопии. В 1 случае (4%) отмечалось повреждение маточной артерии во время ее коагуляции. Отмечалось кровотечение, не потребовавшее конверсии. Кровотечение было остановлено коагуляцией в монополярном режиме. Причиной выраженного и создающего проблемы интраоперационного кровотечения, как правило, является неадекватный гемостаз маточных сосудов.

Известно, что после любого хирургического вмешательства на органах брюшной полости возможно развитие тромбоэмболических осложнений.

По мнению многих авторов, лапароскопия является методом, сопровождающимся невысоким тромбозным риском. Однако есть также мнение о том, что создаваемый пневмоперитонеум напротив вызывает сдавление подвздошных вен, способствуя в дальнейшем возникновению ТЭЛА.

В одном случае (4%) в послеоперационном периоде на 7-е сутки на фоне применения антикоагулянтов отмечен летальный исход. Причиной смерти явилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

На наш взгляд развитие тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, после лапароскопической гистерэктомии, не было связано с использованием лапароскопического доступа. Пациентка входила в группу риска развития тромбоэмболических осложнений, обусловленного варикозным расширением вен нижних конечностей, вторичной постгеморрагической анемией, гипертонической болезнью, сахарным диабетом и ожирением. Однако в 2 (4%) случаях у пациенток, подвергнутых лапаротомной гистерэктомии с лимфаденэктомией в послеоперационном периоде отмечался тромбофлебит нижних конечностей. В 1 случае лучевое лечение было приостановлено в связи с надобностью проведения операции на сосудах нижней конечности. [8]

Для профилактики ТЭЛА после лапароскопической гистерэктомии мы полагаем обязательным помимо эластической компрессии ног и ранней активизации больной, назначение антикоагулянтов прямого действия. Оптимальным способом специфической профилактики послеоперационного венозного тромбоза у пациенток с повышенным риском его развития является использование низкомолекулярных гепаринов (клексана, фраксипарина). Больным с высокой степенью риска тромбоэмболии гепарин вводился до операции за 8 часов п/к в малых дозах. Предпочтение отдавали фраксипарину (низкомолекулярному гепарину). Он имеет большую антитромботическую активность и менее выраженное антикоагулирующее действие, чем классический гепарин. Хотя и существует небольшой риск кровотечений, метод достаточно безопасен. Пациентки после лапароскопических вмешательств активизируются через 12-20 ч. после начала операции и уже в первые 8 ча-

Таблица 1

Категории риска	Рекомендации
Низкая	Можно использовать компрессионные гольфы, эластические чулки и бинты
Средняя	Пережимающая пневматическая компрессия, низкие дозы гепарина или фраксипарина
Высокая	Пережимающая пневматическая компрессия, гепарин или фраксипарин

сов начиналось использование соответствующих доз инъекций низкомолекулярных гепаринов. [1]

В Заявлении Европейской Согласительной Конференции по предотвращению ТЭ в хирургии (1992) были рекомендованы следующие меры в зависимости от категории риска.

Осложнения послеоперационного периода, потребовавшие консервативного лечения, были у 4 больных: пневмония — у 1 (2%), цистит — у 2 (4%). У одной пациентки (2%) отмечено нагноение послеоперационной раны в области пупка, что потребовало консервативного лечения и наложение повторных швов.

Лимфогенные осложнения (подвздошных лимфокисты, лимфорейя) наблюдалась в 62% и 54% случаев от числа выполненных тазовых лимфодиссекций в контрольной и основных группах соответственно. [4]

Количество выделенных лимфоузлов в обеих группах значимо не отличалось. Однако проведение лимфодиссекции в контрольной группе особенно у тучных пациенток было облегчено за счет улучшение видимости с помощью увеличительной способности видеокамеры и за счет способности пневмоперитонеума облегчать диссекцию тканей. Надо отметить, что кровотечение и повреждение мелких сосудов во время лапароскопической лимфодиссекции значимо уменьшалось, в связи с облегчением сепаровки тканей и улучшением дифференцировки тканей. [3]

Инфекционных осложнений после лапароскопических гистерэктомий не отмечалось. Профилактика инфекционных осложнений заключается в тщательном контроле над степенью частоты влагалища на дооперационном этапе, поскольку патогенная микрофлора влагалища является основным источником инфекции. Потенциальный риск развития воспалительных осложнений существует при внутриматочных инвазивных вмешательствах (гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания) накануне лапароскопических операций.

Вывод. Выполненные в НЦО операции у больных РЭ начальных стадий позволили подтвердить тот факт, что лапароскопическая хирургия является современным методом хирургического лечения данной патологии. Данная технология отличается качественной и сопоставимой с лапаротомной лимфодиссекцией. Возможность быстрой реабилитации пациенток, улучшение качества жизни обусловлено малым количеством послеоперационных осложнений. Кроме того лапароскопическая хирургия позволяет сократить сроки между этапами комбинированного лечения. Тем самым лапароскопическая гистерэктомия не только не уступает лапаротомной, но и может послужить альтернативным методом хирургического лечения рака эндометрия I стадии.

Ключевые слова: лапароскопия, лапаротомия, рак эндометрия

ЛИТЕРАТУРА

1. Азиев О В. Осложнения лапароскопической гистерэктомии. // II Материалы международного конгресса Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний М ПАНТОРИ. 2005, с.385-389.
2. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Акперов К.С. Оценка качества жизни пациентов в клинической онкологии по методу EORTC QLQ-C30. // Az.Tibb jurnalı, 2008, №3, с.6-13
3. Пучков К.В. Технические аспекты выполнения лапароскопической лимфодиссекции. // Ж. Акушерства и женских болезней (С-Петербург), 2005, Т LIV, с.87
4. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. // J Natl Cancer Inst, 2008, v.100, p.1707-1716,
5. Dargent D. Laparoscopic and Laparoscopic Vaginal Surgery. // Taylor & Francis, 2004, p. 147-151,
6. Early Endometrial Carcinoma// J Clin Oncol, 2006, v.24, p.1527-1529.
7. Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M, Napp V, Bridgman S, Gray J and Lilford R EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy Health Technology Assessment, 2005, No.26, v.8. p.202
8. Ghezzi F., Cromi A., Ciravolo G., Volpi E., Uccella S., Rampinelli F., Bergamini V. Surgicopathologic outcome of hysterectomy. // Gynecol Oncol, 2007, v.106, p.145-146

DNT PLOİDİYASININ BURUN-UDLAQ XƏRÇƏNGİNİN PROQNOZUNA TƏSİR EDƏN KLİNİK AMİLLƏR

*S.M.Cabbarov, A.M.Mudunov, İ.S.Romanov
N.N.Bloxin adına Elmi Onkologiya Mərkəzi, Moskva ş.*

CLINICAL FACTORS AFFECTING ON PROGNOSIS OF NASOPHARYNGEAL CANCER OF DNA-PLOIDY

*S. Jabbarov, A. Mudunov, I. Romanov
Scientific Oncology Center named after N.N.Blokhin, Moscow*

The method of DNA-cytometry was applied to examine patients presenting with nasopharyngeal malignancy. The results obtained in laboratory studies were compared with clinical observations and data of medical histories. It was shown that diploid and aneuploid nasopharyngeal tumors are represented in an equal proportion. The number of the latter tumors increased with the progress of the neoplastic process. The diploid and aneuploid tumors were characterized by the equally frequent occurrence of metastasis. The survivorship rate of patients presenting with diploid tumors during the first year after the onset of the disease was significantly higher than in the patients having aneuploid nasopharyngeal cancer. The results of the study indicate that DNA-ploidy can not be used as a predictor of the development of the neoplastic process in patients with nasopharyngeal cancer, nor does it have a predictive value for the evaluation of the efficacy of chemo/radiotherapy. Nevertheless, the data obtained may be useful for the selection of patients for the more intensive adjuvant therapy.

Key words: DNA cytometry, ploidy, nasopharyngeal cancer, aneuploidy

Burun-udlağın xərçəngi yuxarı tənəffüs yollarının şişləri arasında aşkar edilmə tezliyinə görə ikinci yerdə durur və LOR-orqanların bütün şiş xəstəliklərinin 25%-ə qədərini təşkil edir və müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına əsasən bütün lokalizasiyalar arasında 0,4%-dən 3%-ə qədər rast gəlinir [1].

Burun-udlağın bədxassəli şişlərinin ploidiyasının öyrənilməsinə dair ədəbiyyatda verilən məlumatlar olduqca azdır və burun-udlağın şişlərinin inkişafında DNT-nin ploidiyasının əhəmiyyəti barəsində ətraflı məlumatlar yoxdur. Buna görə, burun-udlağ xərçənginin hüceyrələrinin DNT - ploidiyasının xəstəliyin kliniki-morfoloji xüsusiyyətləri ilə korrelyasiyasını aşkar edilməsi aspektində (Axar DNT- sitometriyasının tətbiqi ilə), hazırkı tədqiqat işinin aparılması üçün zəmin yaratmış və tədqiqat işimizin məqsədini təşkil etmişdir.

Material və metodlar. Hazırkı tədqiqat işində material kimi fibroskopiyaya yolu ilə burun-udlağın xərçəngi ilə 46 xəstədən alınmış şiş biopsatlarından istifadə edilmişdir. Müayinə qrupunu 2007-2010-cu illər ərzində xəstəliyin I-IV mərhələsində olan birincili xəstələr təşkil etmişlər. Kişilər (31 nəfər, 67,4%) qadınlara nisbətən çox olmuşlar. Xəstələrin yaşı 18 yaşla 84 yaş arasında dəyişmişdir. Xəstəliyin I mərhələsi (T1N0M0) 2 xəstədə, ikinci (T1-2 N0-1 M0) mərhələsi – 6 xəstədə, III mərhələsi (T2-3 N0-2 M0) – 17 xəstədə, IV mərhələsi (T1-4 N0-3 M0-1) – 21 xəstədə aşkar edilmişdir. Xəstələr 2-4 kimyəvi terapiya (ACOP+Pt sxemi üzrə və ya 5-florurasil+ sisplatin) və sonra şüa terapiyası, yaxud təkə şüa terapiyası və ya təkə kimyəvi terapiya kursu

almışlar. Axar DNT sitometriya «EPICS-XL» (Coulter, USA) axar lazer sitofluorimetrində həyata keçirilmişdir. Əldə olunmuş məlumatlar «MultiCycle» (Phoenix Flow Systems, USA) proqramının vasitəsilə təhlil edilmişdir.

Klinik, laborator və instrumental müayinələrin məlumatları EXCEL elektron cədvəllərin əsasında yaradılmış məlumat bazasına daxil edilmiş və STATISTICA 6.0 standart paketi vasitəsilə riyazi işlənmədən keçmişdir. Xəstələrin ümumi və residivsiz yaşama müddətini Kaplan-Meier metodu üzrə qiymətləndirmiş, qruplarda yaşama müddəti arasındakı fərqlər log-rank testinin vasitəsi ilə təyin edilmiş və $p < 0,05$ olduqda göstəricilər əhəmiyyətli hesab edilmişlər.

Nəticələr və müzakirə. Sitometrik məlumatların təhlili sayəsində euploid şişləri olan 19 xəstə (41,3%) aşkar edilmişdir ki, onlarda DNT-nin miqdarı 1,0-dən az ($\text{İDNT}=0,5-0,8$) olmuş və xromosom materialının itkisi ilə səciyyələnmişdir. $\text{İDNT}=1,0$ olan diploid şişlər 22 xəstədə (47,8%) aşkar edilmişdir. Aneuploid şişlər ($\text{İDNT}>1,1$) 5 halda (10,8%) aşkar edilmişdir. Aneuploid (euploid + aneuploid) şişlər 46 hadisədən 24-də (52,2%) rast gəlinmişdir. Burun-udlağın xərçənginin ploidiyi haqqında çox az məlumatlar vardır [2]. Ədəbiyyatda belə məlumatlar verilmişdir ki, ağız boşluğunun və qırtlağın selikli qişasının xərçəngi üçün aneuploid şişlərin tezliyi 19 ilə 92%% arasında dəyişir [3-6]. Bizim əldə etdiyimiz məlumata görə: xəstəlik şiddətləndikcə burun-udlağın euploid və aneuploid şişlərinin artması nəzərə çarpır. Belə ki, I mərhələdə euploid şişlərin 2 hadisəsi, IV mərhələdə isə – 8 hadisəsi aşkar edilmişdir. Diploid yı-

ğimli olan şişlərin sayı xəstəliyin III mərhələsində ikinci mərhələ (3 hadisə) ilə müqayisədə xeyli artır – 10 hadisə. DNT-nin miqdarı 1,1-dən çox olan (1,2; 1,3 və 1,4) aneuploid şişlərin xüsusi çəkisi də xəstəlik şiddətləndikcə artır. Xəstəliyin başlanğıc mərhələlərində onlar aşkar edilmirlər, III mərhələdə 1 hadisə, IV mərhələdə isə 4 hadisə nəzərə çarpmışdır. Belə hesab etmək olar ki, burun-udlağın xərçəngi zamanı ploidiya və xəstəliyin mərhələsi bir-biri ilə qarşılıqlı əlaqədədir.

Bizim tədqiqatlarda (46 hadisə) diploid və aneuploid şişlər olan xəstələrin qrupları say etibarlı ilə təqribən bərabər olmuş (22 və 24 hadisə) və uzaq metastazların aşkar edilmə tezliyinə görə fərqlənməmişlər (hər qrupda müvafiq olaraq 4 və 5 hadisə). Belə ki, uzaq metastaz ilə əlaqədar xəstəliyin şiddətlənməsi xəstələrin ümumi qrupunda 19,6% (46 hadisədən 9-da) təşkil etmişdir. Burun-udlağın xərçənginin diploid hadisələrində o, 18,2% təşkil etmiş, euploid və aneuploid şişlərdə isə təqribən eyni tezliklə müşahidə edilmişdir – 21,1% və 20,0%.

Burun-udlağın xərçənginin III mərhələsində (17 xəstədən) uzaq metastazlar diploid şişləri olan 10 xəstədən 2-də nəzərə çarpmışdır ki, onlar aparılan müalicədən 9 və 18 ay sonra aşkar edilmişlər. Bu xəstələrin ölməsi diaqnozun qoyulması anından 12 və 24 ay sonra qeydə alınmışdır. Aneuploid qrupunda 7 xəstədən 1-də sümüklərə uzaq metastazlar baş vermişdir ki, onlar da aparılan müalicədən 6 ay sonra aşkar edilmişdir.

Xəstəliyin IV mərhələsində (21 xəstə) daha çox digər orqanlara metastazların (ağciyərlərə, qaraciyərə, sümüklərə) baş verməsi qeyd olunur – 28,6%. Xəstəliyin IV mərhələsində burun-udlağın diploid şişləri olan 9 xəstədən 2-də (22,2%) metastaz digər orqanlara (qaraciyərə və ağciyərlərə) baş vermiş, birinci xəstədə uzaq metastaz diaqnozu qoyulduqda, ikinci xəstədə isə aparılan müalicədən 6 ay sonra aşkar edilmişdir. IV mərhələdə burun-udlağın euploid şişləri olan 8 xəstədən 1-də uzaq metastaz (qaraciyərə) diaqnozu qoyulduqda aşkar edilmişdir, iki xəstə isə aparılan müalicədən, yəni diaqnozun qoyulması anından 11 və 18 ay sonra xəstəliyin şiddətlənməsi nəticəsində ölmüşlər. Xəstələrin bu qrupunda metastazların baş verməsi tezliyi 37,5% təşkil etmişdir. IV mərhələdə aneuploid şişləri olan 4 xəstədən 1-də (25,0%) uzaq metastaz müşahidə edilmiş və o, hüceyrələrin 2 populyasiyası ilə təmsil olunmuşdur ki, onlar da İDNT = 1,0 və 1,2 ilə səciyyələnmişdir. Sümüklərə olan uzaq metastaz aparılan müalicədən 12 ay sonra aşkar edilmiş və xəstə 16 ay ərzində müşahidə altında saxlanmışdır. Xəstələrin diploid və euploid qruplarının sayı bərabərdir (müvafiq olaraq 9 və 8 xəstə) və uzaq metastazlar bu qruplarda aşağıdakı tezliklə rast gəlməmişdir: xəstələrin diploid qrupunda 9 xəstədən 2-də (22,2%) və xəstələrin euploid qrupunda 8 xəstədən 3-də (37,5%). IV mərhələdə aneuploidiya (euploid + aneuploid şişlər) - 12 xəstədə qeyd olunmuş və onlardan 4-də uzaq metastazlar (33,3%) aşkar edilmişdir, deməli IV mərhələdə aneuploid şişlər həmin mərhələdə diploid

şişlərə nisbətən 1,5 dəfə çox uzaq metastazlar vermişlər.

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən müxtəlif lokalizasiyalı (ağciyərlər, bağırsağ, süd vəzisi, baş və boyun) aneuploid şişlərin resivdiləşməsi tezliyi xəstəlik şiddətləndikcə artmışdır [3-9].

Burun-udlağın xərçəngi zamanı ploidiya və regional metastaz. Xəstələrin öyrənilən qrupunda 46 hadisədən 14-də (30,4%) diaqnozu qoyulduqda regional limfa düyünlərinin prosesə cəlb olunmaması (NO) müşahidə edilmişdir. Boyun limfa düyünlərinin prosesə cəlb olunması N1 əmsalı (birtərəfli zədələnmə, diametri 6 sm-dən böyük deyildir) 5 hadisədə (10,8%), N2 əmsalı (ikitərəfli zədələnmə, diametri 6 sm-dən böyük deyildir) – 22 hadisə (47,8%), N3 əmsalı (dimfa düyünü 6 sm-dən böyükdür və ya körpücüküstü çuxur düyünlərinin zədələnməsi) – 5 (10,8%) xəstədə aşkar edilmişdir. Xəstələrin yarısı N2 əmsalı qeyd edilən qrupda olmuşlar. Bu qrup diaqnozun qoyulması anında xəstəliyin III və IV mərhələlərində olan xəstələrdən (13 və 9) ibarət olub onlarda qaraciyər, ağciyərlərə və sümüklərə uzaq metastazlar nəzərə çarpmışdır. Boyun limfa düyünlərinin cəlb olunması N2 əmsalı qeyd edilən burun-udlağın diploid şişləri olan 13 xəstə arasında uzaq metastazlar vermiş 3 xəstə (23,0%) aşkar edilmişdir ki, onlardan 2-si ölmüşdür. Euploid şişləri olan 6 xəstədən 1-də uzaq metastaz (sümüklərə) aşkar edilmişdir, bir xəstə də xəstəlik şiddətləndiyi üçün ölmüşdür. Aneuploid şişləri olan 3 xəstədən 1-də uzaq metastaz nəzərə çarpmışdır. Regional limfa düyünlərinin zədələnməsi əmsalı N3 olan xəstələr qrupunda 5 xəstə aşkar edilmişdir (hamısı IV mərhələdə). Burada 1 diploid, 2 euploid şişləri və 2 aneuploid şişləri olan xəstələr qeydə alınmışdır. Diploid şişi olan xəstədə qaraciyərə uzaq metastaz aşkar edilmiş, aneuploidiya ilə 1 xəstədə isə sümüklərə yayılan uzaq metastazlar nəzərə çarpmışdır.

Təhlil olunan materialdan görünür ki, sayca daha çox olan və diaqnostik baxımdan əlverişsiz olan qrup - boyun limfa düyünlərinin cəlb olunma səviyyəsi N2 və N3 əmsalı olan xəstələrdir. Bu qrupda olan xəstələr üçün daha əlverişsiz proqnoz burun-udlağın aneuploid şişləridir. Müşahidə edilir ki, onların 33,3%-i uzaq metastazlardan əziyyət çəkirlər, diploid şişləri olan xəstələr isə müqayisədə sayı çox olmuş və onlarda uzaq metastazlar 23% halda müşahidə edilmişdir. Biz güman edirik ki, ploidiya, regional metastaz və şiş prosesinin şiddətlənməsi arasında qarşılıqlı əlaqə vardır, çünki limfa düyünlərinin cəlb edilməsi xəstələrin yaşama müddətinə təsir göstərən mühüm amil sayılır [7].

Burun-udlaq xərçəngi ploidiyi ilə xəstələrin cinsi tərkibi. Xəstələrin müqayisə olunan qrupları kişi və qadın xəstələrin sayına görə, həmçinin diploid və aneuploid şişləri olan xəstələrin sayına görə 2 dəfə fərqlənmişlər. Burun-udlağın diferensiasiya olunmamış xərçəngi kişilərdə daha çox rast gəlir (28 xəstə – 90,3%), nəinki qadınlarda (10 xəstə – 66,7%) (p=0,047). Qadınlarda diploid və aneuploid şişləri olan xəstələr arasın-

da uzaq metastazların tezliyi dürüst fərqlənməmişdir (14,2% və 12,5%). Kişilərdə uzaq metastazların tezliyi diploid və aneuploid şişləri olan xəstələrdə qadınlarla müqayisədə yüksək olmuşdur (20,0% və 25,0%). Aneuploid xərçəng ilə xəstə kişilərdə uzaq metastazların tezliyi qadınlarla müqayisədə ikiqat çox olmuşdur (25,0% və 12,5%). Əldə edilmiş məlumatlara əsasən aneuploid xərçəngi olan kişilərdə qadınlarla müqayisədə burun-udlağın xərçənginin şiddətlənməsi meylinin daha çox olması nəzərə çarpır.

DNT-ploidiya və kimyəvi-şüa terapiyasının effektivliyi. Kimyəvi və şüa terapiyası ilə birlikdə aparılan müalicənin nəticələrini qiymətləndirərkən aşkar edilmişdir ki, 46 xəstədən 36 da müalicə tam effekt vermişdir. Diploid və aneuploid şişlərin hər birindən 18 hadisə qeydə alınmışdır. Aparılan müalicədən sonra uzaq metastazların tezliyi xəstələrin hər iki qruplarında bərabər olmuşdur (xəstələrin hər qrupunda 3 hadisə - 16,6%). 8 xəstədə (onlardan 3-ü diploid, 5-i aneuploid olmuşdur) müalicə qismən effekt vermişdir. Aneuploid şişləri olan 5 xəstədən 1-də uzaq metastaz qeyd olunmuşdur. 2 xəstədə (1 xəstədə diploid şiş, 1-də aneuploid şiş vardır) sabitləşmə effekti qeyd olunmuşdur. Müalicə effektinin belə təsir göstərməsi ploidiyinə görə fərqlənən xəstələrin qəbul edilərkən uzaq metastazların (qaraciyərə və ağciyərlərə) olması ilə izah edilir. Seçilmiş müalicə sxemi ploidiyinə görə fərqlənən 78,2% xəstədə səmərəli nəticə vermişdir. Bu zaman şişlərin ploidiyasının müalicənin effektivliyinə təsir etməsi aşkar olunmamışdır. Ədəbiyyatda DNT-ploidiyanın baş və boyun xərçəngi ilə xəstələrin müxtəlif müalicə növlərinə (kimyəvi müalicə, şüa verilməsi və ya onların kombinasiyaları) qarşı həssaslığı barədə geniş məlumatlar vardır [3, 9-11] və müalicənin nəticələri göstərmişdir ki, diploid şişləri olan xəstələrdə müalicə daha yaxşı effekt vermişdir, nəinki aneuploid xərçəngi olan xəstələrdə [10-11, 13-14].

Burun-udlağın xərçəngi olan xəstələrdə ümumi və residivsiz yaşama müddəti. Xəstələr üzərində aparılan müşahidənin müddəti 3-34 ay təşkil etmişdir. 46 xəstə üzərində aparılan orta müşahidə müddəti 14,5±8,7 ay (mediana 12,5 ay) təşkil etmişdir. Bu müddətdə 4 (8,7%) xəstə ölmüşdür, 6 xəstədə (13%) xəstəliyin şiddətlənməsi nəzərə çarpmışdır. İllik orta yaşama müddəti 95±3,4%, iki il ərzində yaşama müddəti – 86,7±7,9% təşkil etmişdir, qruplarda ümumi və residivsiz yaşama müddətinin medianası müəyyən edilməmişdir.

Ümumi yaşama müddəti burun-udlağın diploid şişləri olan xəstələrdə aneuploid şişləri olan qrupla müqayisədə qeyri-dürüst yüksəkdir (illik – 94,8±5% və 90,8±7%, ikiillik – 79,9±12% və 75,9±15% təşkil etmişdir). Ədəbiyyat məlumatları təsdiq edir ki, epitelial mənşəli diploid xərçəng aneuploid xərçəngdən fərqli olaraq daha əlverişli proqnoza malik olması ilə səciyyəlidir [12]. Müəyyən edilmişdir ki, burun-udlağın aneuploid xərçəngi olan xəstələrdə uzaq metastazlar diploid şişləri olan xəstələrə nisbətən daha çox baş vermişdir [14].

Aparılan tədqiqat işini yekunlaşdıraraq qeyd etmək lazımdır ki, burun-udlaq xərçəngin hüceyrələrində DNT-nin miqdarının axar sitometriya yolu ilə təyin edilməsi göstərmişdir ki, burun-udlağın xərçəngi ilə xəstələrin ploidiyi proqnostik baxımdan əhəmiyyətli göstərici deyildir. Burun-udlağın diploid və aneuploid xərçənginin yüksək proliferasiya səviyyəsi, kişilərdə aneuploidiya zamanı, N2- N3 əmsalı olan regionar metastazın olması proqnozunu ağırlaşdırdığını göstərmişdir. Bu cür müayinələr klinik həkimlər tərəfindən yüksək risk qrupuna daxil olan xəstələrin seçimi zamanı nəzərə alınmalıdır.

Açar sözlər: axar DNT- sitometriya, ploidiya, burun-udlaq xərçəngi, aneuploidiya.

ƏDƏBİYYAT

1. Давыдов М.И., Аксель Е.А. «Заболеваемость онкологическими заболеваниями в России и странах СНГ», Москва, 2003.
2. Han F, Wang HY, Xia YF et al. Correlation of DNA ploidy in fresh tumor tissues to prognosis of nasopharyngeal carcinoma.// Ai Zheng, 2007, v.26, p.1015-1019.
3. Николаева Т. Проточная ДНК цитометрия в прогнозировании течения опухолевого процесса при некоторых злокачественных новообразованиях человека.// Автореферат дисс. докт. биол. наук. М., 2003.
4. Богатырев В. Значение количественных методов исследования (морфометрии, проточной цитометрии, сканирующей морфометрии) в клинической онкоцитологии.// Автореферат дисс. докт. мед. наук. М., 1991.
5. Зубрихина Г.Н. Проточная цитометрия в диагностике и прогнозе злокачественных новообразований.// Автореферат дисс. докт. мед. наук. М., 1990, 336 с.
6. Kasprzyk M, Dyszkiewicz W, Piwkowski C et al. Prognostic value of DNA ploidy: 5-year follow-up of patients with resectable squamous cell carcinoma (SCC) of the lung.// Lung Cancer, 2006, v.51, p.201-206.
7. Flyger H., Larsen J., Nielsen H. et al. DNA ploidy in colorectal cancer, heterogeneity within and between tumors and relation to survival.// Cytometry, 1999, 15; v.38, p.293-300.
8. Fukushima T. Flow cytometric analysis of DNA ploidy in oral and pharyngeal carcinomas.// Nippon Jibinkoka Gakkai Kaino, 1997, v.100, p.870-879.
9. Shi X, Yuan X, Tao D et al. Analysis of DNA ploidy, cell cycle and Ki-67 antigen in nasopharyngeal carcinoma by flow cytometry.// J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2005, v.25, p.198-201.
10. Chen C, Han F, Zhao C et al. Treatment results and late complications of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone.// Br J Radiol, 2009, v.82, p.452-458.
11. Lee C, Chu S, Chou P. Concurrent chemotherapy with adjuvant chemotherapy for high-risk nasopharyngeal carcinoma.// Auris Nasus Larynx, 2009, v.36, p.688-694.
12. Нечушкина В. Клиническая оценка параметров ДНК проточной цитометрии при раке тела матки.// Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2002, 176 с.
13. Volker H, Scheich M, Volter C et al. Predictors of nodal metastasizing in laryngeal squamous cell carcinomas as decision support for neck dissection: comprehensive analysis of literature.// Laryngorhinootologie, 2008, v.87, p.392-398.
14. Fang F, Tsai W, Chien C et al. Pretreatment Quality of life as a predictor of distant metastasis and Survival for patients with nasopharyngeal carcinoma.// J Clin Oncol., 2010.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТРАНСФУЗИОННЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ДЕТСКОЙ КЛИНИКЕ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ

Л.П.Халафова, Т.Ф.Геюшева, Н.А.Бабаева, М.К.Мамедов
Национальный центр онкологии, г.Баку

SEROLOGICAL MARKERS OF TRANSFUSION HEPATITIS AMONG CHILDREN STAYING IN INFANT CLINIC OF NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY

L.Khalafova, T.Geyusheva, N.Babayeva, M.Mamedov
National center of oncology, Baku

The authors analysed results of serological testing of blood serum of 450 children with solid malignant tumors and lymphomas and compared these results with results of analogous investigation carried out 10 years earlier. It was demonstrated that for 10 years frequency of HBsAg detection is significantly reduced but frequency of anti-HCV detection is not practically chained.

Key words: hepatitis, tumors at children

К настоящему времени никем не оспаривается тот факт, что инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), широко распространены не только среди гематологических и онкологических больных взрослого возраста, но и среди детей, находящихся на лечении в стационарах указанных профилей [1, 2, 3].

В частности, как и во многих странах мира, в Азербайджане еще 20 лет назад нами было показано, что HBsAg, главный серологический маркер инфицирования ВГВ у детей, больных лейкозами, выявлялся в несколько раз чаще, чем у здоровых детей из сопоставимых возрастных групп [4]. Вскоре аналогичные данные были получены и в отношении инфицированности таких детей ВГС - было установлено, что у детей, больных лейкозами, частота выявления антител к ВГС (anti-HCV) в не-

нами в 2004 г клинико-лабораторного наблюдения, проведенного с иной целью и, в частности для выяснения особенностей изменений функционального состояния печени в процессе химиотерапии детей с упомянутыми выше онкологическими заболеваниями, находившихся в детском отделении городского Онкологического диспансера им.А.Т.Аббасова в г.Баку [6].

Тогда с помощью иммуноферментного метода на основе реагентов из коммерческих наборов, предназначенных для выявления специфических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV) было осуществлено исследование сывороток крови 168 детей с онкологическими заболеваниями и, в том числе, у 83 детей с СЗО и 85 детей с ЛФ. Возраст детей колебался от 3 до 14 лет. Результаты этого исследования мы привели в таблице 1.

Таблица 1. Частоты выявления HBsAg и anti-HCV среди детей с лимфомами (ЛФ) и солидными злокачественными опухолями (СЗО), отмеченные в исследовании, проведенном в 2004 г

Среди детей:	Число детей	выявлен только HBsAg	выявлены только anti-HCV	выявлены HBsAg и anti-HCV
с СЗО	83	7 (8,4%)	8 (9,6%)	1 (1,2%)
с ЛФ	85	16 (18,8%)	22 (25,9%)	5 (5,9%)
ВСЕГО	168	23 (13,7%)	30 (17,9%)	6 (3,6%)

сколько раз превышает таковую у здоровых детей из соответствующих возрастных групп, живущих в Азербайджане [5].

Широта распространенности ВГВ- и ВГС-инфекций среди детей, больных лимфомами (ЛФ) и солидными злокачественными опухолями (СЗО) в Азербайджане целенаправленно не исследовалась - она была установлена в ходе проведенного

Из этой таблицы прямо следует, что в общей группе онкологических больных детского возраста HBsAg выявился в 13,7% случаев, а anti-HCV - в 17,9% случаев. Оба эти серологические маркеры одновременно выявились в 3,6% случаев. Соответственно, общее число детей, инфицированных ВГВ и/или ВГС составило $35,1 \pm 3,7\%$ всех обследованных детей [7, 8].

Сравнение частоты выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у детей, больных СЗО и ЛФ с определенностью показало, что оба эти маркера чаще выявились у детей, больных ЛФ по сравнению с детьми, больными СЗО.

Так, HBsAg у детей, больных ЛФ выявлялся в 18,8% случаев, что более, чем в 2 раза превосходило частоту его выявления у детей, больных СЗО, причем различие между ними оставалось статистически устойчивым в интервале $p < 0,05$.

Частота выявления anti-HCV у больных ЛФ также более, чем в 2 раза превышала частоту выявления этих антител у больных СЗО, а различие между этими показателями также оставалось статистически достоверным в интервале $p < 0,05$.

Аналогичная закономерность выявилась и в отношении одновременного выявления HBsAg и anti-HCV - у больных ЛФ этот показатель оказался почти в 5 раз выше, чем у у больных СЗО, хотя устойчивым различие между ними оставалось в более широком интервале - $p < 0,1$.

Итак, среди 83 детей, больных СЗО инфицированных ВГВ и ВГС оказались 16,9±4,1% детей, а среди 85 детей, больных ЛФ инфицированными оказались 38,8±5,3% детей. Исходя из этого, нетрудно подсчитать, что разница между этими показателями имела статистически устойчивый характер при $p < 0,01$.

Эти результаты хорошо согласовались с данными, имеющимися в соответствующей литературе, согласно которым у детей с ЛФ эти маркеры обычно выявляются чаще, чем у детей с СЗО [2].

Рассматривая эти данные с позиции сегодняшнего дня, мы приняли во внимание то, что за последнее десятилетие эпидемиологическая ситуация в отношении особенностей распространения этих инфекций в мировом масштабе заметно изменилась [9]. Это означало, что показатели распространенности этих инфекций среди больных детей, установленные 10 лет назад, могут отличаться от современных показателей даже в пределах этой же группы с высоким риском инфицирования [10].

Это соображение побудило нас проанализировать результаты серологического исследования на HBsAg и anti-HCV, которому были подвергнуты сыворотки крови всех детей, находившихся на обследовании и лечении в детской клинике Национального центра

онкологии (НЦО) с момента ее открытия (т.е. с 2011 г) и до конца августа 2014 г. Возраст детей колебался от 1 до 15 лет. Результаты этого исследования мы привели в таблице 2.

Очевидно, что в общей группе онкологических больных детского возраста только HBsAg выявился в 0,9% случаев, только anti-HCV - в 7,3% случаев, а оба маркера одновременно в 0,2% случаев. Соответственно, общее число детей, инфицированных ВГВ и/или ВГС, оказалось равным 38, что составило 8,4±1,3% всех обследованных больных детей.

При этом, при сравнительном сопоставлении этих показателей и аналогичных показателей, приведенных в таблице 1, мы обратили внимание на ряд наиболее важных на наш взгляд моментов.

В первую очередь, отметим, что показатель суммарной частоты инфицированности детей ВГВ и ВГС в 2014 г оказался более, чем в 4 раза ниже аналогичного показателя, определенного на 10 лет раньше ($p < 0,01$). Это позволяло полагать, что интенсивность циркуляции ВГВ и ВГС среди детей с онкологическими заболеваниями заметно снизилась.

Разумеется, что в первую очередь мы склонились к тому, чтобы связать этот факт с тем, что в условиях современной и хорошо оснащенной детской клиники, развернутой в НЦО результативность контрольно-профилактической работы и постоянно проводимых здесь санитарно-противоэпидемических мероприятий должна быть выше, нежели в условиях, имевшихся в городском онкологическом диспансере десятилетие назад.

Однако, оказалось, что среди обследованных нами детей с онкологическими заболеваниями интенсивность циркуляции ВГВ и ВГС снизилась в разной степени. Так, общая частота выявления HBsAg, по сравнению с таковой в 2004 г, снизилась более, чем в 15 раз, в то время как общая частота выявления anti-HCV снизилась менее, чем в 2,5 раза. Как следствие такой картины разница между показателями инфицированности детей с ЛФ и детей с СЗО в 2014 г оказалась не столь значительной, как это было отмечено в 2004 г.

Трактую причины этого явления, мы не могли объяснить его только повышением эффективности санитарно-профилактической работы в детской клинике. Поэтому нам пришлось допустить, что отмеченная выше картина была обусловлена резким

Таблица 2. Частоты выявления HBsAg и anti-HCV среди детей с ЛФ и СЗО, отмеченные в исследовании, проведенном в 2014 г

Среди детей:	Число детей	выявлен только HBsAg	выявлены только anti-HCV	выявлены HBsAg и anti-HCV
с СЗО	306	1 (0,3%)	12 (3,9%)	0
с ЛФ	144	3 (2,1%)	21 (14,6%)	1 (0,7%)
ВСЕГО	450	4 (0,9%)	33 (7,3%)	1 (0,2%)

повышением в общей популяции детей (и соответственно, среди детей с онкологическими заболеваниями), провакцинированных против гепатита В, тем более, что абсолютное большинство обследованных нами детей родилось уже после включения такой вакцинации в календарь обязательных прививок (заметим, что в Азербайджане это произошло в 2001 г).

Такая трактовка нам представилась достаточно убедительной, т.к. одним из эффектов вакцинации является снижение интенсивности циркуляции в группах высокого риска, одну из которых, как известно, формируют дети с онкологическими заболеваниями [11].

В то же время, мы приняли во внимание и появившиеся в литературе данные о том, что за последние 20 лет интенсивность циркуляции ВГВ среди проживающих в Азербайджане онкологических больных взрослого возраста также заметно снизилась [12].

Вместе с тем, нельзя не отметить, что за этот же период намечилось и некоторое снижение интенсивности циркуляции среди онкологических больных и ВГС. Учитывая отсутствие возможности осуществлять иммунопрофилактику ВГС-инфекции, последнее явление может быть объяснено лишь повышением эффективности профилактических мероприятий, проводимых в онкологических стационарах.

Ключевые слова: гепатиты, опухоли у детей

ЛИТЕРАТУРА

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.А. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей. М.: Новая волна, 2003, 432 с.;
2. Желудкова О.Г., Русанова М.Г. Лечение хронического микстгепатита у детей с онкогематологическими заболеваниями. /Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2001, с.128-130;
3. Begent A., Rasmussen T. Transfusion-transmitted hepatitis among children with leukemias and lymphomas. / Malignancies at pediatrics. Houston: ACC Press, 2008, 1299-1308;
4. Дадашева Т.С., Мустафаева Р.Г., Гаибов Г.Т., Мамедов М.К. Маркеры инфицирования ВГВ у детей, больных лейкозом. /Тезисы научно-практич. конференции, посвященной 100-летию открытия рентгеновских лучей. Баку, 1995, с.17-18.;
5. Дадашева Т.С., Мустафаева Р.Г., Бекирзаде Г.М. и др. Антигена к ВГС у детей, больных лейкозами. /Мат-лы 1-й Респуб. научно-практич. конференции по службе крови. Баку, 1996, с.22-23.;
6. Халафова Л.П. Изменения функционального состояния печени и иммунологического статуса в процессе консервативного лечения детей, больных лимфомами и солидными опухолями. Автореферат дисс.канд. мед. наук. Баку, 2007, 22 с.
7. Мамедова Л.П., Амирасланов А.Т., Мамедов М.К., Мамедова С.М. Серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС у детей с солидными злокачественными опухолями и лимфомами. / Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч.2, с.398;
8. Амирасланов А.Т., Мамедова Л.П., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Результаты биохимического, серологического и иммунологического обследования крови онкологических больных детского возраста. // Азерб. мед. Ж., 2004, N.3, с.26-29;
9. Черкасский Б.Л. Глобальная эпидемиология. М.: Практическая медицина, 2008 446 с.;
10. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Прогресс в медицине, как фактор, невольно способствующий глобальному распространению вирусов гепатитов В и С. // Медицинские новости (Минск), 2011, N.9, с.45-49;
11. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы иммунопрофилактики вирусного гепатита В. // Биомедицина, 2006, N.2, с.34-39;
12. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н. и др. Тенденция к снижению интенсивности циркуляции ВГВ среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана. //Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2014, N.3, с....

AĞCIYƏR XƏRÇƏNGİNİN MÜAYİNƏSİNDƏ DIAQNOSTİK ALQRITMIN QURULMASI

V.A. Dadaşova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

FORMULATION OF DIAGNOSTIC ALGORITHM OF LUNG CANCER

V.A. Dadashova

Azerbaijan Medical University, Baku

The purpose of the research is to create a diagnostic algorithm for early recognition of lung cancer.

In this research diagnostic results of each examination method calculated and compared. Diagnostic algorithm proposed according to specifications and capabilities of every examination method, and current research results considered, as well

Key words: positron emission tomography-CT, diagnostic algorithm, peripheral lung cancer, central lung cancer.

Ağciyər xərçəngi (AX) əhali arasında geniş yayılmaqla, xəstələrin sayının getdikcə artması və ölüm göstəricisinin çoxalması meyliyinə görə dünya təbabətinin vacib tibbi-sosial problemlərindən sayılır. Xərçənglə bütün xəstələnmə hallarının 13-15%-ni, xərçəng xəstəliyindən baş verən ölüm hallarının isə 20-30%-ni ağciyər xərçəngi təşkil edir [1].

Klinikaya müraciət edən xəstələrin əksəriyyətində obyektiv və subyektiv səbəblərlə əlaqədar AX-nin diaqnozu və müalicəsi düzgün, vaxtında təyin edilmir. Obyektiv səbəblərə həkimin istifadə edə biləcəyi informativ diaqnostik üsulların çatışmazlığı, şüa diaqnostik mənzərənin AX-ə bənzəməməsi və s., subyektiv səbəblərə isə həkimin şəkildəki prosesi nəzərdən qaçırması, anamnestic məlumatlara fikir verməməsi, vərəm dispanserinin həkimlərinin hiperdiaqnostikası, diaqnostik alqoritmin düzgün qurulmaması və s. aiddir [2,3]. Belə ki, xəstələrin 2/3-sindən çoxu klinikaya III-IV mərhələlərdə daxil olurlar[4].

Bunları nəzərə alaraq tədqiqatın məqsədi ağciyər xərçənginin erkən aşkarlanması üçün diaqnostik alqoritmin qurulmasıdır.

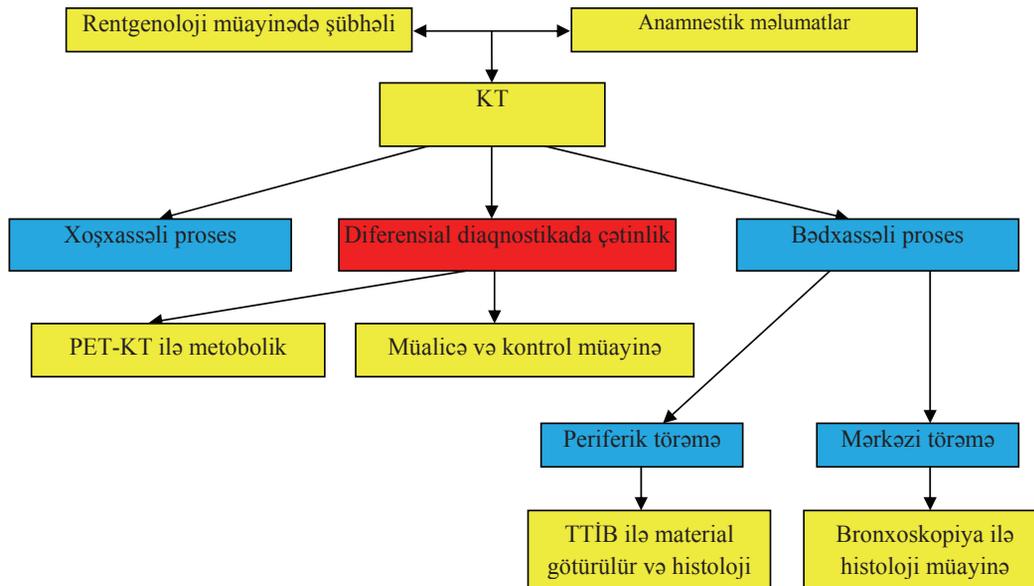
Material və metodlar. Tədqiqat 2009-2013-cü illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikası, Elmi-Tədqiqat Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutu və Milli Onkologiya Mərkəzində aparılmışdır. Tədqiqatda histoloji olaraq verifikasiya edilərəkağciyər xərçəngi, xoşxassəli şişi və ya qeyri-şiş mənşəli proses aşkarlanmış xəstənin (kompüter tomoqrafiya (KT) və pozitron emission tomoqrafiya-kompüter tomoqrafiyanın (PET-KT) differensial diaqnostik xüsusiyyətlərinin işlənməsi məqsədi ilə) arxiv və cari materialları analiz edilmişdir.

Beləliklə tədqiqatımıza aid olan xəstələr 3 əsas qrupa bölünmüşdür: I qrup- müqayisə qrupu (21 xəstə-13,1%), II qrup- periferik ağciyər xərçəngi (PAX) (89 xəstə-55,6%), III qrup- mərkəzi ağciyər xərçəngi(MAX) (50 xəstə- 31,3%). Müqayisə qrupuna 3 (14,3±7,6%) tuberkuloma, 6 (28,6±9,9%) infiltrativ vərəm, 3 (14,3±7,6%) nekroz, 2 (9,5±6,4%) abses, 5 (23,8±9,3%) exinokok, 2 (9,5±6,4%) qamartoma diaqnozu qoyulmuş xəstə daxil edilmişdir.

Müqayisə qrupuna aid xəstələrin 8-i (38%) kişi, 13-ü (62%) qadın olub, yaşları 21-75 arasında dəyişmişdir (orta yaşları 44).

Cədvəl 1. Ağciyər xərçəngli xəstələrin VII TNM sistemində əsasən mərhələlərə görə paylanması

Mərhələ	TNM	PAX	MAX	p	Cəmi
IA	T1N0M0	20	3	<0,05	23
IB	T2N0M0	43	25		68
I		63	28		91
IIA	T1N1M0	4	3	<0,05	7
IIB	T2N1M0	22	19		41
	T3N0M0				
II		26	22		48



Şəkil 1. AX-nin müayinəsində istifadə olunan diaqnostik alqoritm

Tədqiq edilmiş AX-li xəstələrin 130-u (93,5%) kişi, 9-u (6,5%) qadın olub, yaşları 28-78 arasında dəyişmişdir (orta yaşları 57).

Ağciyər xərçənginin təsnifatı üçün 7-ci (2009) TNM sistemi istifadə edilmişdir və bu bölgü cədvəl 1-də təqdim edilmişdir [5].

Cədvəlin analizindən görünür ki, PAX-lı xəstələrin 22,5±4,4%-i IA, 48,3±4,3%-i IB, 4,5±2,2%-i IIA, 24,7±4,6%-i IIB mərhələsində olmuşlar, MAX-lı xəstələr üçün müvafiq göstəricilər 6±3,4%, 50±7,1%, 6±3,4%, 38±6,9% təşkil etmişdir.

Rentgenoloji müayinələr üçün “Toshiba Himadzu Flexa vision” adlı rəqəmsal cihazlar istifadə olunmuşdur. Xəstələrin rentgenoloji müayinələrdən standart proyeksiyalarda (ön-arxa düz, yan) aparılan obzor rentgenoqram və rentgenoskopiya tədbiq edilmişdir.

Kompyuter tomoqrafiya “Toshiba Asteion”, “Somatom Emotion Duo və Somatom Volume Zoom Siemens” aparatında aparılmışdır.

PET-KT “Philips Gemini Ultra HI-REZ” və “Somatom Emotion Duo” aparatında çəkilməmişdir. Ən azı 6-8 saat aclıqdan sonra bütün xəstələrin şəkəri ölçülmüş və şəkərin norma daxilində olduğunu gördükdən sonra müayinəyə başlanılmışdır.

Nəticələr və müzakirə. Elmi tədqiqat işində hər bir müayinə üsulunun ayrı-ayrılıqda və kompleks istifadəsi üçün diaqnostik göstəricilər hesablanmış və bir-biri ilə müqayisə edilmişdir.

Hər bir müayinənin fərdi xüsusiyyətlərini, diaqnostik imkanlarını nəzərə alaraq və aparılmış elmi tədqiqat işinin nəticələrinə əsaslanaraq diaqnostik alqoritm təklif olunmuşdur. (şəkil 1)

Alqoritmədən görüldüyü kimi rentgenoqrafiya və rentgenoskopiya rutin müayinə kimi hal hazırki dövrdə istifadə olunur və istifadə olunmalıdır. Belə ki, ya döş qəfəsi ilə bağlı şikayəti olan xəstələri, ya da heç bir şikayəti olmayan, ancaq AX-nə görə risk qrupuna aid xəstələri rentgenoloji müayinədən keçirmək lazımdır.

KT-ni isə yüksək şüa yükü olduğu üçün skrininqdə

istifadə etmək mümkün olmur. Bununla bağlı bir sıra elmi tədqiqatlar aparılaraq şüa yükünün azaldılmasına çalışılır.

Amma rentgenoloji müayinələr və anamnestik məlumatlar toplandıqdan sonra diaqnostikada növbəti mərhələ kimi KT istifadə olunmalıdır. KT-nin nəticəsinə əsasən sonrakı taktika seçilir.

PET-KT isə əsas kontrol müayinədə istifadə olunur. Ancaq KT mənzərəsinə görə differensial diaqnostikasında çətinlik çəkdiyimiz patologiyalarda PET-KT istifadə oluna bilər. Çünki PET-KT həm morfoloji, həm də metabolik dəyişiklikləri göstərə bilər.

MRT-nin şüa yükünün aşağı olması onun döş qəfəsinin diaqnostikasında da istifadəsinin araşdırılması zərurətini yaradır. Belə ki, kontrol müayinələrdə KT-nin yüksək şüa yükündən qurtulmaq üçün bu üsul istifadə oluna biləcəyi ehtimalını nəzərdən qaçırtmaq olmaz. Sadəcə bu müayinənin döş qəfəsi nahiyəsində informativliyinin aşağı olması və digər başqa səbəblərə görə bu xəstə sayının azlığı tədqiqatımızda bu üsula yer verməyimizə və bu iddianın dürüslüyünün aşkarlanmasına mane oldu.

Açar sözlər: pozitron emission tomoqrafiya-KT, diaqnostik alqoritm, periferik ağ ciyər xərçəngi, mərkəzi ağ ciyər xərçəngi

ƏDƏBİYYAT

1. Dubey S., Powell C. Update in lung cancer 2007 // American journal of respiratory and critical care medicine, 2008, v. 177., №, 941p.
2. Quluzadə C. Ağciyər xərçənginin diaqnostikasında kompleks şüa müayinə metodları. / Avtoreferat diss....fəlsəfə doktoru, Bakı, 2005, 60 s.
3. Харченко В.П., Черниченко Н.В. Алгоритм инструментальной диагностики злокачественных новообразований легких. // Вопросы онкологии, 2009, Т.55, N4, с.459-463
4. S.Brandman, Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. // J.Thorac Imaging 2011, v.26, p.90-105
5. Kligerman S., Abbott G. A radiologic review of the new TNM classification for lung cancer. // American Journal of Roentgenology, 2010, v.194, № 3, p. 562-573

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ "ПОЗДНИХ" ПРОЯВЛЕНИЙ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНЫХ И ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ

Н.М.Нагиева, Х.Ф.Ахмедбейли
 Азербайджанский медицинский университет,
 Центральная больница нефтяников, г.Баку

COMPARATIVE ESTIMATION OF SOME LATE MANIFESTATIONS OF SIDE-EFFECTS OF RECOMBINANT AND PEGILATED INTERFERONS

N.Nagiyeva, Kh.Akhmedbeilee
 Azerbaijan Medical University, Central Oilmen Hospital, Baku

The authors compared frequency of "late" side-effects signs registered at viral hepatitis patients underwent durant treatment with recombinant or pegilated interferons. Results of the analysis demonstrated that frequencies of "late" side-effects signs were registered in patients who were treated with recombinant interferon were not substantively different from its frequencies were registered in patients who were treated with pegilated interferons.

Key words: toxicity, interferons.

Более десятилетия назад начало формироваться представление о том, что преимущества лекарственных препаратов пегилированных интерферонов (ПЭГ-ИФН) по сравнению с препаратами рекомбинантных интерферонов (р-ИФН), касаются не только удобства их применения и более выгодной фармакокинетики, но и токсикологических характеристик этих препаратов [1, 2].

В частности, в ретроспективно проведенном нами мета-анализе результаты проведенного в Азербайджане этиотропного лечения больных хроническими трансфузионными гепатитами, мы сравнили частоту и выраженность клинико-лабораторных проявлений побочного действия лечения у группы больных, получивших лечение препаратом р-ИФН (рофероном-А) и у групп больных, получивших лечение препаратом ПЭГ-ИФН (пегасисом).

Ранее опубликованные результаты сравнения частоты и выраженности "ранних" проявлений такого действия показали, что введение препарата ПЭГ-ИФН не сопровождалось некоторыми из тех признаков "раннего" побочного действия, которые были отмечены при введении больным препарата р-ИФН. При этом, остальные признаки "раннего" побочного действия ИФН, отмеченные у больных, получивших инъекции препарата р-ИФН, в случае применения препарата ПЭГ-ИФН отмечались значительно реже [3].

Вместе с тем, поставив перед собой цель дать сравнительную оценку токсико-фармакологических особенностей препаратов р-ИФН и ПЭГ-ИФН, мы считали важным сравнить и те их токсикологи-

ческие свойства, которые проявляются лишь при продолжительном, многомесячном, применении этих препаратов. Важность этих свойств обеих групп названных препаратов предопределяется тем, что именно "поздние" проявления побочного действия как препаратов р-ИФН, так и ПЭГ-ИФН чаще всего становятся причиной отказа больных от лечения или не доведения его до конца [4].

Имея в виду эту цель, ниже мы представляем краткий обзор данных, полученных при ретроспективном анализе имевшихся у нас клинических материалов, отражающего результаты систематического наблюдения за больными трансфузионными вирусными гепатитами, которые получили противовирусную терапию (продолжавшуюся не менее 24 недель).

Под нашим наблюдением находились 120 больных, которые получали инъекции роферона-А в режиме "3 инъекции в неделю" и разовой дозе 3 млн МЕ, а также 180 больных, которые получали инъекции пегасиса в режиме "1 инъекция в неделю" в дозе 180 мг. В процессе лечения всех этих пациентов их кровь регулярно подвергалась лабораторному исследованию для своевременного выявления лабораторных признаков развития токсических побочных эффектов противовирусного лечения.

В качестве типичных "поздних" проявлений побочного действия названных выше препаратов регулярно мониторировались появление следующих показателей развития такого действия: 1) снижение в крови концентрации гемоглобина и количества эритроцитов; 2) снижение в крови количества лейкоцитов; 3) снижение в крови количества тромбоцитов; 4) появление гипорексии; 5) признаки психоэмо-

Таблица. Частота регистрации «поздних» проявлений побочного действия роферона-А и пегасиса через 3 месяца после начала лечения)

"Поздние" проявления побочного действия препаратов ИФН	Частота регистрации:	
	роферон-А (n=120)	пегасис (n=180)
Анемия	5,0 ± 2,0%	5,0 ± 1,6%
Лейкоцитопения	17,5 ± 3,4%	15,0 ± 2,7%
Тромбоцитопения	9,2 ± 2,6%	9,4 ± 2,2%
Гипорексия	4,2 ± 1,9%	3,9 ± 1,4%
Признаки депрессии	2,5 ± 1,4%	2,7 ± 1,2%
Нарушения сна	0,8 ± 0,8%	0,6 ± 0,6%

циональной депрессии и б) признаки нарушения сна. Наличие и выраженность этих эффектов регистрировали сразу по истечении 12 недель от начала терапии, т.е. от момента первой инъекции.

Частоты регистрации этих признаков проявления побочного действия у больных, получивших инъекции роферона-А и получивших инъекции пегасиса сведены в таблицу, позволяющую сопоставить частоту регистрации учитываемых «поздних» проявлений побочного действия роферона-А и пегасиса.

До комментариев цифровых показателей, представленных в данной таблице, необходимо отметить, что «поздние» проявления побочных действий лечения, отмеченные у больных, получавших оба препарата ИФН, не только не выходили за пределы перечня побочных эффектов, указанных фирмами-производителями соответствующих препаратов как р-ИФН, так и ПЭГ-ИФН и описанных в литературе, но и оказались существенно уже по спектру.

Сравнив представленные в таблице показатели, нетрудно убедиться в том, что частота ни одного из учтенных «поздних» проявлений побочного действия у больных, на протяжении 12 недель получивших инъекции роферона-А не имела статистически устойчивого различия от соответствующего показателя у больных, которые в течение 12 недель получали инъекции пегасиса.

Это обстоятельство позволяло утверждать, что по спектру и выраженности «поздних» проявлений побочного действия препарат р-ИФН практически не отличался от препарата ПЭГ-ИФН. Это означало, что реактогенность роферона-А и пегасиса в отношении риска развития «поздних» проявлений побочного действия может считаться равной.

Таким образом, сравнивая все проявления побочного действия этих препаратов можно заключить, что если в отношении частоты регистрации и выраженности «ранних» проявлений побочного действия менее реактогенным оказался пегасис, то в отношении «поздних» проявлений побочного дей-

ствия эти препараты не имели существенных отличий друг от друга.

Ключевые слова: токсичность, интерферон

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. Под ред. Т.А.Семененко. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
2. Нагиева Н.М. Препараты пегилированных альфа-интерферонов и опыт их применения в лечении больных трансфузионными гепатитами в Азербайджане. // Здоровье, 2012, N.3, с.162-167;
3. Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф., Паша-бейли С.Э. Сравнительная оценка «ранних» проявлений побочного действия препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов у больных вирусными гепатитами. // Азерб. Ж. онкологии, 2012, N.2, с.107-110.
4. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Сафарова С.М. Побочные эффекты и переносимость высокодозной интерферонотерапии больных хроническими трансфузионными вирусными гепатитами. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2009, N.6, с.201-204.

“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 əvvəl Azərbaycan və rus, sonra isə qərbi avropa dillərində birinci müəllifin soyadını 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 operation* 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 sətər 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 daşıyır.

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zardabi küçəsi, 79B, Milli Onkologiya Mərkəzinə göndərilməlidir.