

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Российскому научному центру
радиологии и хирургических
технологий — первому в мире
рентгенорадиологическому институту

4-2013

TOM 59 VOL. 59

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

4

ТОМ 59
2013

Problems in oncology / Voprosy onologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



Российскому научному центру
радиологии и хирургических
технологий — первому в мире
рентгенорадиологическому институту



УЧРЕДИТЕЛЬ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.В. КАНАЕВ

Заместитель главного редактора В.Г. ЛЕМЕХОВ

Ответственные секретари Л.М. БЕРШТЕЙН, К.М. ПОЖАРИССКИЙ

А.С. Барчук (Санкт-Петербург), Г.И. Гафтон (Санкт-Петербург), М.Л. Гершанович (Санкт-Петербург), А.М. Гранов (Санкт-Петербург), М.И. Давыдов (Москва), Е.В. Демин (Санкт-Петербург), М.А. Забежинский (Санкт-Петербург), С.Я. Максимов (Санкт-Петербург), Г.М. Маняхас (Санкт-Петербург), Ю.А. Пунанов (Санкт-Петербург), И.И. Семенов (Санкт-Петербург), В.В. Семиглазов (Санкт-Петербург), В.Ф. Семиглазов (Санкт-Петербург), Ю.С. Сидоренко (Ростов-на-Дону), Э.Г. Топузов (Санкт-Петербург), А.Ф. Урманчеева (Санкт-Петербург), В.П. Харченко (Санкт-Петербург), А.Ф. Цыб (Обнинск), В.И. Чиссов (Москва), Е.Л. Чойнзонов (Томск), А.М. Щербаков (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.А. Абдылдаев (Бишкек), Д.А. Алиев (Баку), Ж.А. Арзыкулов (Алматы), Р.О. Гагуа (Тбилиси), А.М. Галстян (Ереван), И.В. Залуцкий (Минск), Д.З. Зикиряходжиев (Душанбе), Д.А. Коваленко (Мурманск), В.А. Косов (Сыктывкар), А.Ф. Лазарев (Барнаул), С.Н. Наврузов (Ташкент), В.Л. Репин (Киров), Л.Д. Роман (Санкт-Петербург), Н.В. Румянцев (Омск), М.Ф. Софрони (Кишинев), В.Г. Черенков (Великий Новгород), В.Ф. Чехун (Киев), Р.М. Хасанов (Казань), И.Б. Щепотин (Киев)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Тираж 500 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать»- 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

Рукописи принимаются по адресу: **197758, г. Санкт-Петербург, а/я 8**

электронный адрес журнала: **vo.journal@niioncologii.ru**

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru

www.niioncologii.ru

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

Передовая статья		Editorial
<i>Гранов А.М., Тютин Л.А., Станжевский А.А., Станжевская Т.И., Пожарисская М.К.</i> Российскому научному центру радиологии и хирургических технологий Минздрава России — 95 лет. История, настоящее, перспективы развития	411	<i>Granov A.M., Tyutin L.A., Stanzhevsky A.A., Stanzhevskaya T.I., Pozharisskaya M.K.</i> The Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of Ministry of Health of Russia — 95th anniversary. History, present time and perspective of development.
Обзоры		Reviews
<i>Тютин Л.А., Станжевский А.А., Панфиленко А.Ф., Костеников Н.А., Илющенко Ю.Р.</i> Возможности использования методов молекулярной визуализации с комплексом современных радиофармацевтических препаратов в нейроонкологии	421	<i>Tyutin L.A., Stanzhevsky A.A., Panfilenko A.F., Kostenikov N.A., Ilyushchenko Yu.R.</i> Possibilities of using of molecular imaging methods with a complex of modern radiopharmaceuticals in neurooncology
<i>Таразов П.Г.</i> Артериальная радиоэмболизация злокачественных опухолей печени микросферами иттрия-90	428	<i>Tarazov P.G.</i> Arterial radioembolization of malignant liver tumors by yttrium-90 microspheres
<i>Лебединец А.А., Школьник М.И.</i> Патофизиологическое обоснование эффективности консервативной немедикаментозной терапии недержания мочи после радикальной простатэктомии	435	<i>Lebedinets A.A., Shkolnik M.I.</i> Pathophysiological rationale of the efficacy of conservative non-pharmacological therapy for urinary incontinence after radical prostatectomy
<i>Леенман Е.Е., Мухина М.С.</i> Клеточное микроокружение злокачественных опухолей и его значение в их прогнозе	444	<i>Leenman E.E., Mukhina M.S.</i> The cellular microenvironment of malignant tumors and its significance in their prognosis
<i>Иванов С.Д.</i> Предсказание эффективности экспериментальной лучевой терапии глиом при введении ионов железа	453	<i>Ivanov S.D.</i> Prediction of the effectiveness of experimental radiation therapy for gliomas with the administration of iron ions
Оригинальные статьи		Original research
А. Клинические исследования		А. Clinical research
<i>Гранов А.М., Тютин Л.А., Рыжкова Д.В., Школьник М.И., Андабеков Т.Т., Мостова М.И., Шатик С.В., Костеников Н.А., Зайцев В.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А., Панфиленко А.А., Арзуманов А.А., Метелев В.В., Илющенко Ю.Р.</i> Первый опыт применения позитронной эмиссионной томографии с ¹¹ C-холином при раке предстательной железы (РПЖ)	460	<i>Granov A.M., Tyutin L.A., Ryzhkova D.V., Shkolnik M.I., Andabekov T.T., Mostova M.I., Shatik S.V., Kostenikov N.A., Zaitsev V.V., Tlostanova M.S., Stanzhevsky A.A., Panfilenko A.F., Arzumanov A.A., Metelev V.V., Ilyushchenko Yu.R.</i> The first experience of usage of positron emission tomography with ¹¹ C-choline in prostate cancer (PC)
<i>Гранов А.М., Шалек Р.А., Карлин Д.Л., Виноградов В.М., Ялыныч Н.Н., Пушкарева Т.В., Заргарова О.П., Герасимов С.В., Кошкин Ю.А.</i> Результаты протонной радиохирургии эндоселлярных аденом гипофиза	465	<i>Granov A.M., Shalek R.A., Karlin D.L., Vinogradov V.M., Yalynych N.N., Pushkareva T.V., Zargarova O.P., Gerasimov S.V., Koshkin Yu.A.</i> The results of proton radiosurgery for pituitary endosellar adenomas
<i>Ходжибекова М.М.</i> Информативность позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸ F-ФДГ в диагностике и стадировании больных лимфомой Ходжкина	470	<i>Khodzhibekova M.M.</i> Informative value of positron emission tomography with ¹⁸ F-FDG in diagnostics and staging of patients with Hodgkin's lymphoma
<i>Шутко А.Н., Акушевич И.В., Екимова Л.П., Мус В.Ф., Сокурено В.П., Юркова Л.Е., Матюрин К.С.</i> Механизм противоопухолевого действия тотального/субтотального облучения в нетуморцидных дозах радиации	475	<i>Shutko A.N., Akushevich I.V., Ekimova L.P., Mus V.F., Sokurenko V.P., Yurkova L.E., Matyurin K.S.</i> The mechanism of the antitumor effect of total/subtotal radiotherapy in nontumoricidal doses of radiation

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<i>Юркова Л.Е., Шутко А.Н.</i> Оценка терапевтических возможностей системной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения распространенного рака яичников	479	<i>Yurkova L.E., Shutko A.N.</i> Assessment of therapeutic possibilities of systemic radiotherapy as a component of combined treatment for advanced ovarian carcinoma
<i>Воробцова И.Е., Коузова Е.Д., Колесникова И.С.</i> Сравнительная оценка информативности UroVysion и AURKA FISH анализов клеток осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря	483	<i>Vorobtsova I.E., Kouzova E.D., Kolesnikova I.S.</i> Comparative evaluation of informative value of UroVysion and AURKA FISH tests of urine sediment cells for the diagnosis of bladder cancer
<i>Карташев А.В., Виноградов В.М., Войтенков В.Б.</i> Первый опыт оценки моторных путей и центрального торможения у больных злокачественными глиомами головного мозга при подготовке к конформной лучевой терапии	487	<i>Kartashev A.V., Vinogradov V.M., Voitenkov V.B.</i> The first experience of estimation of motor pathways and central inhibition in patients with brain malignant gliomas at preparation for conformal radiation therapy
<i>Насыров А.Р., Пирцхалава Т.Л., Коровина Я.В.</i> Эффективность комбинации системной и регионарной химиотерапии в лечении пациентов метастатическим колоректальным раком после внепеченочного прогрессирования заболевания	491	<i>Nasyrov A.R., Pirtskhalava T.L., Korovina Ya.V.</i> The effectiveness of a combination of systemic and regional chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer patients after extrahepatic progression of a disease
Б. Экспериментальные исследования		B. Experimental research
<i>Моисеева И.Я., Ионичева Л.В., Никишин С.А., Родина О.П., Водопьянова О.А., Небольсин В.Е.</i> Сравнительное исследование миелопротекторного эффекта дикарбамина и лейкостима в условиях экспериментального пострадиационного костномозгового синдрома	498	<i>Moiseeva I.Ya., Ionicheva L.V., Nikishin S.A., Rodina O.P., Vodopianova O.A., Nebolsin V.E.</i> A comparative study of mieloprotection effect of dicarbamine and leucostim in conditions of experimental post-radiation bone marrow syndrome
Опыт работы онкологических учреждений		Oncology clinics practices
<i>Глостанова М.С., Петрунькин А.М.</i> Эффективность применения ПЭТ с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой в диагностике нейроэндокринных опухолей легких	504	<i>Tlostanova M.S., Petrunkin A.M.</i> The effectiveness of PET with ¹⁸ F-fluorodesoxyglucose in the diagnosis of lung neuroendocrine tumors
<i>Виноградова Ю.Н.</i> Современные технологии в лучевой терапии неходжкинских лимфом	508	<i>Vinogradova Yu.N.</i> Current technologies in radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas
<i>Ломаков С.Ю.</i> Оценка пациентами качества оказания специализированной помощи онкологическим больным в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ)	512	<i>Lomakov S. Yu.</i> Patients' evaluation of the quality of specialized care to cancer patients at the Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (RRCRST)
<i>Корытова Л.И., Мешечкин А.В., Жабина Р.М., Маслюкова Е.А., Сокуренок В.П.</i> Эффективность коррекции гепатотоксичности при комбинированном химиолучевом лечении онкологических больных	517	<i>Korytova L.I., Zhabina R.M., Meshechkin A.V., Gopta E.V., Maslyukova E.A., Sokurenko V.P.</i> The efficiency of the correction of hepatotoxicity during combined chemoradiation therapy of cancer patients
<i>Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Корытов О.В., Гопта Е.В., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А.</i> Использование гидрогелевых салфеток с 5-фторурацилом и альгинатом натрия «Колетекс-5-фтур» в целях радиомодификации у онкологических больных, получающих лучевую терапию	520	<i>Korytova L.I., Maslyukova E.A., Korytov O.V., Gopta E.V., Oltarzhetskaya N.D., Korovina M.A.</i> The use of hydrogel tissues with 5-fluorouracil and sodium alginate «Coletex-5-ftur» for radiomodification in cancer patients receiving radiation therapy

*А.М. Гранов, Л.А. Тютин, А.А. Станжевский,
Т.И. Станжевская, М.К. Пожарисская*

РОССИЙСКОМУ НАУЧНОМУ ЦЕНТРУ РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ МИНЗДРАВА РОССИИ — 95 ЛЕТ. ИСТОРИЯ, НАСТОЯЩЕЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

В сентябре 2013 исполняется 95 лет со дня основания в Петрограде Государственного рентгенологического и радиологического института (ныне ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России). Создание этого уникального научно-исследовательского учреждения, в котором были объединены медики, биологи и физики, произошло в тяжелые годы Гражданской войны. Основатели института — ученик В.К. Рентгена проф. А.Ф. Иоффе (рис. 1) и проф. Женского медицинского института М.И. Неменов (рис. 2) при непосредственном и активном участии Наркома просвещения А.В. Луначарского.

Первым выборным президентом института был проф. А.Ф. Иоффе (1919 г.), в 1920 г. эту должность занял проф. М.И. Неменов, который был директором института в течение 30 лет. Сразу после организации институт состоял из трех больших отделов: медико-биологическо-

го (рук. М.И. Неменов), физико-технического (рук. А.Ф. Иоффе) и радиевого (рук. Л.С. Колловрат-Червинский). Такая структура соответствовала основным направлениям деятельности института в момент его основания и оставалась адекватной в течение многих лет работы учреждения. В марте 1921 г. институт разделился на несколько самостоятельных учреждений, которые быстро превратились в крупнейшие научно-исследовательские центры, успешно работающие и в настоящее время:

- Физико-технический институт им. проф. А.Ф. Иоффе;
- Радиевый институт им. академика В.Г. Хлопина;
- Государственный рентгенологический и радиологический (впоследствии «раковый») институт. Последний в связи с развитием высокоэффективных медицинских технологий в 2007 г. был переименован в ФГБУ «Российский научный



Рис. 1. Проф. А.Ф. Иоффе



Рис. 2. Проф. М.И. Неменов

центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России (ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России).

Создание этого уникального научно-исследовательского учреждения произошло в тяжелые годы Гражданской войны в разрушенной, голодающей стране и получило многочисленные восторженные отклики специалистов. Первооткрыватель X-лучей В.К. Рентген с большим интересом и вниманием отнесся к организации института. В сентябре 1920 г. он писал М.И. Неменову: «...как величественно запланирован и осуществлен Ваш институт: я этим поражен и очень обрадован, что Вам удалось в тяжелых условиях привести к счастливому концу такое огромное предприятие!».

Дважды лауреат Нобелевской премии (в области физики и химии) Мария Складовская-Кюри (основатель института Радия в Париже) лично подписывала сертификаты препаратов радия, высылаемых в институт для использования в лечебных и научных целях.

Американский рентгенолог проф. Сет-Гирш, побывавший в стенах Института во время IV Всесоюзного Съезда рентгенологов и радиологов, писал о своих впечатлениях об этом учреждении: «Институт организован по совершенно новому, своеобразному плану, который будет иметь результатом прогресс в рентгенологии. Наши рентгеновские отделения придаются к тому или иному больничному отделению или клинике, иначе говоря, они подчинены клиническому отделению. Рентгенологический Институт независим, имея собственные клиники и лаборатории. Идея такого учреждения состоит в том, что рентгенология является типом высшей медицинской дисциплины и ей поэтому должна быть предоставлена возможность свободного и независимого развития».

М.И. Неменов пригласил зарубежных ученых принять участие в работе Международного научного журнала «Вестник рентгенологии и радиологии», учрежденного им и издававшегося на базе института на русском, немецком, английском и французском языках с 1920 г.

С самого начала научно-исследовательские разработки в институте планировались и осуществлялись на мировом уровне. В 1919 г. в институте был разработан метод определения структуры молекулы и атома с использованием рентгенографии. В письме от 19 марта 1919 г. в Наркомпрос о поддержке и ассигновании Комиссии по исследованию строения молекул, созданной при Государственном рентгенологическом и радиологическом институте, профессор А.Ф. Иоффе отметил актуальность и огромное научное значение решения этой проблемы: «Разрешение этой задачи создает новую эру в фи-

зике, химии и всех их многочисленных технических применениях... Выполнение этой работы в Рентгенологическом институте будет лучшим доказательством жизнеспособности созданных Советской властью центральных исследовательских институтов, которые одни только могут, объединяя всех специалистов в данной области, организовать исследования такого масштаба». В осуществлении этой задачи принимал участие Лауреат Нобелевской премии по физике, профессор, академик АН СССР П.Л. Капица (рис. 3), который в это время был сотрудником института.

Профессору М.И. Неменову в первые годы работы института удалось привлечь к сотрудничеству многих выдающихся ученых того времени, среди них были такие крупные клиницисты как Н.Я. Чистович, В.А. Оппель, П.В. Троицкий, В.А. Шаак, Н.Н. Петров, а также видные представители теоретической медицины: А.А. Максимов, Е.С. Лондон, Г.А. Надсон, Г.В. Шор, Н.Н. Аничков, А.А. Заварзин и многие другие.

Усилиями этой когорты ученых в институте были заложены основы отечественной рентгенологии и радиологии, радиобиологии, медицинской радиационной физики. С момента основания одним из основных направлений было развитие фундаментальных научных исследований. Именно в стенах института научными сотрудниками Г.С. Филипповым и Э.Я. Глейгевихт-Рохлиной под руководством проф. Г.А. Надсона был открыт мутагенный эффект радиации (1925 г.), и тем самым заложены основы радиационной генетики. Многие области радиобиологии берут свое начало в пионерских научных исследованиях, проведенных в институте. С момента основания института актуальным направлением ис-



Рис. 3. Лауреат Нобелевской премии по физике, профессор, академик АН СССР П.Л. Капица

следований стала экспериментальная онкология, основы которой были заложены в Раковом отделе института, организованным проф. Г.В. Шором в 1922 г. После исследований, проведенных Л.М. Шабаром, С.М. Дамберг, Г.А. Зедгенидзе, Л.Ф. Ларионовым и др. многие экспериментальные подразделения института были связаны с этой тематикой.

В бактерио-серологической лаборатории (проф. С.И. Златогоров) проводились исследования по действию радиации на иммунную систему организма, ставшие основой для последующих разработок по радиационной иммунологии, микробиологии и патогенезу общей реакции организма на облучение. Это направление получило в дальнейшем развитие в деятельности профессора Л.Г. Перетца, В.М. Аристовского, П.Н. Киселева и их сотрудников.

В институте трудами проф. Е.С. Лондона было создано новое направление в радиобиологии — радиационная биохимия, продолженное его учениками и последователями (Н.П. Кочнева, Ф.И. Ривош, С.Е. Монойлов, О.М. Граевская, Г.В. Воскобойникова, К.П. Хансон, В.Е. Комар, Б.Д. Животовский и др.).

В 1987 г. за разработку теоретических основ радиационной гибели лимфоидных клеток и их использование для выяснения патогенеза лучевой болезни, профессора Е.А. Жербин, К.П. Хансон и Б.Д. Животовский были удостоены звания Лауреата Государственной премии СССР в области науки и техники.

Особенно ценно, что с первых лет после создания Института большое внимание уделялось теоретическим обоснованием разработки клинических методов лучевой терапии. Большая часть научно-исследовательских работ, направленных на достижения этой цели, проводилась в отделах патологической анатомии и экспериментально-раковом. В отделе патологической анатомии изучались пострадиационные морфологические изменения в нормальных и патологических тканях при местном и общем облучении (В.Г. Гаршин, М.А. Захарьевская). Здесь был создан уникальный патологоанатомический музей, который существует и в настоящее время. Патологоанатомическая лаборатория института стала центром создания и использования новых, прогрессивных методов, таких как гистохимия, радиоавтография и др., продолжалось также изучение лучевого патоморфоза различных заболеваний. Эти исследования успешно развивали Л.В. Фунштейн, А.В. Губарева, Н.Д. Грачева, Э.И. Щербань, А.Б. Маркочев, Э.И. Валькович, Н.С. Скрипкина, А.И. Урбанский и др.

В 1928 г. в институте был создан отдел экспериментальной морфологии (А.А. Заварзин), в состав которого входили: лаборатория радиа-

ционной генетики (Ю.М. Оленов) и лаборатория физиологии клетки (В.Я. Александров). На базе этого отдела проводились фундаментальные исследования биологического действия ионизирующей радиации, пострадиационных регенераторных процессов на клеточном и тканевом уровнях, по радиационной гематологии и эндокринологии, отдаленной лучевой патологии, экспериментальному обоснованию лучевой терапии различных заболеваний (Г.В. Ясвоин, Г.М. Литвер, Г.С. Стрелин, Э.Я. Граевская, В.А. Блинов, Л.Н. Жинкин, В.Б. Солодовников и др.). С 1942 г. это подразделение возглавлял член-корр. АМН СССР Г.С. Стрелин, воспитавший несколько поколений радиобиологов (Л.А. Кащенко, И.Б. Бычкова, И.В. Шиффер, Н.Н. Сильченко, О.В. Клестова, А.Д. Пушницина и др.).

Трудами сотрудников лаборатории радиационной генетики и отдаленных последствий лучевого воздействия, организованной в 1960 г., под руководством проф. С.Н. Александрова был внесен большой вклад в изучение патогенеза отдаленных последствий радиации; им была воспитана целая плеяда радиобиологов, таких как В.Б. Климович, В.А. Волчков, С.Ф. Вершинина, Т.Н. Кондратьева, А.М. Кононенко, Е.Е. Воробцова, А.С. Ягунов, Е.А. Прокудина, Н.И. Шмелева и другие.

Особое значение для развития отечественной рентгенорадиологии имели работы, проводимые в физико-технической лаборатории, где А.И. Тхоржевским были сформулированы теоретические основы рентготехники как самостоятельной дисциплины с собственными задачами. В этой лаборатории были проведены физико-технические исследования по созданию новой дозиметрической аппаратуры, диагностической и облучательной техники (А.И. Тхоржевский, В.А. Петров, В.И. Феоктистов, К.К. Аглинцев, С.П. Яншек). Эти исследования были продолжены несколькими поколениями талантливых физиков и инженеров отдела медицинской радиационной физики (Е.В. Утехиным, Р.В. Синицыным, И.А. Ермаковым, О.А. Штуковским, А.М. Червяковым, Т.Н. Бочкаревой и др.).

Несмотря на невыносимо тяжелые условия работы, нищенское жалование, голод и отсутствие экспериментальной базы, ученым, врачам и обслуживающему персоналу всего через 10 лет удалось продемонстрировать уникальные достижения и удивительные результаты в лечении больных, в первую очередь онкологического профиля. Уже к 1928 г. институт внедрил в медицинскую практику разработки по применению радиоактивных веществ в онкологической клинике (терапия радием, радоном, кобальтом, золотом, фосфором и другими изотопами) и добился того, что результаты лечения были лучше, чем во мно-

гих европейских клиниках. Вышедшая в 1930 г. и неоднократно переиздававшаяся монография проф. Ф.С. Гросмана стала первым фундаментальным трудом и руководством для всех радиологов России, специалистов по радиевой терапии.

Эти разработки были успешно продолжены в 50–60 гг. для лечения опухолей различных локализаций и ряда неопухолевых заболеваний (А.В. Страшинин, М.Н. Побединский, А.А. Габелов, А.В. Кантин, В.Г. Герасимьяк, К.Н. Чочиа и др.).

В 1971 г. институт перебазировался в п. Песочный. На этой базе были продолжена работа в направлениях, детерминированных в момент основания института и появились принципиально новые научно-исследовательские работы.

Обновление и модернизация парка облучательной техники, появление новых технологий в отделе радиационной медицинской физики способствовали созданию новых методов лучевой и комбинированной терапии опухолевых заболеваний (Л.П. Симбирцева, В.М. Винокуров, Л.И. Кобытова, Н.В. Ильин, Г.М. Жаринов, Б.А. Коннов, Р.М. Жабина, И.В. Столярова, Г.А. Ушакова, Л.Е. Юркова, М.А. Бланк, О.А. Бланк, В.Ф. Мус, В.В. Метелев и др.).

Изучение возможностей повышения эффективности рентгенологических методов, применительно к задачам многопрофильной клиники началось сразу после создания института, были определены приоритетные направления: разработка методов искусственного контрастирования внутренних органов (М.И. Неменов, С.Н. Лисовская, С.А. Рейнберг); исследования в области остеологии, завершившиеся изданием руководств и монографий, получивших мировое признание (Д.Г. Рохлин, С.А. Рейнберг, Г.А. Зедгендзе); работы В.И. Феоктистова, Я.Л. Шика, А.Я. Кацмана в области общей рентгенологии.

В 1963 г. в институте был организован рентгенодиагностический отдел в составе четырех научных отделений: бронхо-легочного, сердечно-сосудистого, желудочно-кишечного и изотопных методов исследования. Основным направлением НИР на протяжении многих лет были вопросы стандартизации лучевых методов исследований (К.Б. Тихонов, Е.И. Тюрин, В.С. Пручанский, Е.В. Ловягин и др.).

Принципиально новой высокотехнологичной разработкой института явилось создание медицинского протонного комплекса для лучевой терапии на базе синхроциклотрона ПИЯФ РАН, Гатчина с энергией пучка 1000 МэВ для лечения больных с артериовенозными мальформациями головного мозга, опухолями гипофиза, как метод исключения гипофиза при опухолях молочной и предстательной желез; к настоящему времени накоплен более чем 30-летний опыт лечения этих заболеваний (Б.А. Коннов, А.А. Волков, Д.Л. Карлин, В.Б. Низковолос, В.М. Виноградов и др.).

С 1993 г. институт возглавляет академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор А.М. Гранов (рис.4). Заместителем директора по научной работе является заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Л.А. Тютин (рис.5).

90-е годы XX века ознаменовались технологическим прорывом в развитии лучевой диагностики в институте, что было связано с появлением новых высокотехнологических методов визуализации высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с современным программным обеспечением, магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), спиральной и мультиспиральной компьютерной томографии (КТ), современных методов УЗИ с использованием энергетических датчиков, цветного картирования; УЗИ-ангиогра-



Рис. 4. Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор А.М. Гранов



Рис. 5. Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Л.А. Тютин

фии с трех-мерной реконструкцией изображения и др. Эти методы прошли клиническую апробацию и широко применяются в повседневной практике при обследовании больных с широким спектром заболеваний различных органов и систем. В создании новых, современных технологий лучевой диагностики принимали участие научные сотрудники и врачи (рук. отдела лучевой диагностики, проф. Л.А. Тютин, Н.П. Фадеев, Е.В. Ловягин, Б.А. Минько, В.С. Пручанский, Е.К. Яковлева, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников, С.М. Березин, Д.В. Рыжкова, Е.В. Евтушенко, М.С. Тлостанова, А.А. Станжевский, Е.В. Розенгауз, К.В. Прозоровский, А.А. Иванова).

С 1997 г. в институте стал функционировать циклотронный комплекс, что создало уникальные возможности для решения фундаментальных и прикладных задач в онкологии, кардиологии, неврологии, трансплантологии. Циклотронный комплекс многоцелевого назначения включает два циклотрона: МГЦ 20 и СС-19 (введен в строй в 2007 г.), современную радиохимическую лабораторию, блок для производства РФП и два работающих позитронно-эмиссионных томографа для всего тела (рук. О.А. Штуковский, М.И. Мостова и др).

Одним из приоритетных направлений в деятельности института является интервенционная радиология. Научные разработки по этой проблеме начались более 20 лет назад. За это время под руководством академика РАМН А.М. Гранова созданы новые оригинальные технологии интервенционной радиологии в гепатологии, онкоурологии и онкогинекологии, получившие мировое признание. Накоплен огромный клинический опыт лечения больных со злокачественными опухолями печени, доказана высокая эффективность новых методов по критериям непосредственных и отдаленных результатов. В 1993 г. за разработку и внедрение в клиническую практику эффективных методов диагностики и лечения новообразований печени академик РАМН, профессор А.М. Гранов был удостоен звания Лауреата Государственной премии РФ.

Были созданы новые оригинальные технологии интервенционной радиологии в гепатологии, онкоурологии и онкогинекологии, получившие мировое признание (защищены патентами России и США). Разработанная в институте новая технология комбинированного лечения опухолей печени и поджелудочной железы, сочетающая хирургические вмешательства с различными вариантами интервенционных воздействий, нашла широкое применение в клинической практике. Большой вклад в создание этих инновационных методов внесли профессор Д.А. Гранов (член-корр РАМН, профессор), П.Г. Таразов, М.И. Карелин, В.Л. Винокуров, А.А. Поликарпов, А.В. Павловский,

В.Н. Польшалов, И.В. Столярова, М.И. Школьник, И.А. Шумский, Ю.В. Суворова и др.

Многолетний опыт работы в области хирургической гепатологии и интервенционной радиологии позволил, начиная с 1998 г., развивать в институте программу по трансплантации печени с результатами, соответствующими мировым стандартам (А.М. Гранов (член-корр. РАМН), Д.А. Гранов, Ф.К. Жеребцов, О.А. Герасимова, В.В. Боровик и др.). В 2007 г. сотрудники Центра Д.А. Гранов, Ф.К. Жеребцов, В.В. Осовских были удостоены Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку, создание и внедрение методов трансплантации печени у взрослых и детей как нового направления в российском здравоохранении.

К маю 2013 г. были сделаны 124 пересадки печени и 10 — почек.

Интенсивно разрабатываются новые технологии интервенционной радиологии в онкоурологии и онкогинекологии. Созданы новые методы лечения почечно-клеточного рака на основе проведения рентгеноэндovasкулярной химиожировой эмболизации. Впервые в мире в онкоурологии была использована рентгеноэндovasкулярная ферромагнитная эмболизация в сочетании с локальной высокочастотной гипертермией. Разработаны и широко используются комбинации лучевого лечения с регионарной химиотерапией, эмболизацией и локальной деструкцией злокачественных опухолей различных локализаций (головы и шеи, головного мозга, молочной железы). В 2012 г. итогом этой деятельности явилась монография «Интервенционная радиология в онкологии» (академик А.М. Гранов, академик РАН и РАМН М.И. Давыдов) (рис.6). В отделении радиохирургической гинекологии (рук. проф. В.Л. Винокуров) широко используются рентгеноэндovasкулярные вмешательства в комбинированном лечении больных раком шейки матки. Большой опыт диагностики и лечения рака шейки, тела матки, яичников, вульвы, влагалища обобщен в руководстве для врачей «Практическая онкогинекология» под редакцией академика РАМН А.М. Гранова и профессора В.Л. Винокурова; в создании этого руководства приняли участие: Г.М. Жаринов, Н.Ю. Некласова, И.В. Столярова, Л.Е. Юркова, Г.А. Ушакова. В отделении созданы новые эффективные методы лечения распространенного рака яичников с отдаленными метастазами с применением тотального облучения в сочетании с локальной лучевой терапией и рецидивов этой опухоли с использованием комбинированных курсов субтотального облучения тела и химиотерапии (Л.Е. Юркова, А.М. Червяков)

В настоящее время накоплен достаточный опыт эндоваскулярного протезирования аневризм абдоминального отдела аорты с помощью

имплантации стент-графтов у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, что расширяет возможности лечения у больных высокого хирургического риска.

Следует отметить, что половина коек в клинике Центра — хирургического профиля.

В конце 90-х годов XX века операционные и отделение реанимации были модернизированы и оснащены самым современным оборудованием, что позволяет выполнять операции высокой степени сложности при заболеваниях печени, желчного пузыря и желчных путей, поджелудочной железы, кишечника, почек, предстательной железы, мочевого пузыря, матки, яичников, молочной железы и др. В год проходит лечение около 4500 больных, в основном с онкологическими заболеваниями. В центре имеется 6 операционных, полностью оснащенных оборудованием для проведения уникальных онкологических, сердечно-сосудистых операций и трансплантации органов, в том числе в условиях искусственного кровообращения. Работают два зала, оснащенные ангиографическим оборудованием для проведения эндоваскулярных методов лечения в онкологии и сосудистой хирургии. Основным направлением деятельности отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии является разработка новых технологий в области хирургии и трансплантации органов с использованием методов сосудистой хирургии (рук. Д.А. Гранов). За последние 5 лет сотрудниками отдела были получены 7 патентов на новые способы оперативных вмешательств.

Создан новый способ предоперационного планирования вида ортотопической трансплантации трупной печени, который повышает точность предоперационного планирования. Был разработан новый способ восстановления оттока желчи при данных операциях. Результатом совместной разработки с лабораторией методов повышения эффективности лучевой терапии (рук. А.Н. Шутко) явилось создание способа прогнозирования риска осложнений у реципиентов после трансплантации трупной печени.

При местно-распространенном раке желудка разработана и апробирована технология комбинированного лечения с использованием в неоадьювантном режиме регионарной противопухолевой химиоинфузии или химио-эмболизации артерий опухоли желудка и выполнением последующей радикальной операции в объеме экстирпации желудка и локорегионарной лимфодиссекции. При опухолях печени (первичных и метастатических) разработана и апробирована методика комбинированного лечения, включающая регионарную внутрисосудистую противопухолевую химиотерапию с использованием имплантируемых в печеночную артерию и воротную вену портов



Рис. 6. «Интервенционная радиология в онкологии» (академик А.М. Гранов, академик РАН и РАМН М.И. Давыдов)

и проведения интраоперационной или чрескожной радиочастотной термоабляции опухолей. Разработана и апробирована методика восстановления оттока желчи при выполнении ортотопической трансплантации печени путем формирования били-билиарного анастомоза с использованием культи пузырного протока. Сотрудниками отделения разработан способ формирования терминалолатерального панкреатоеюноанастомоза при выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции. Усовершенствован способ лечения злокачественных опухолей печени путем проведения длительной, эпизодически возобновляемой регионарной противопухолевой химиоинфузии с имплантацией венозного порта в воротную вену.

В последнее время при оперативных вмешательствах широко используются методы сосудистой хирургии: реконструкции магистральных вен и висцеральных артерий гепатопанкреатобилиарной зоны при операциях по поводу местнораспространенных форм рака; реконструкция почечных сосудов и нижней полой вены при раке почки; гибридные реконструктивные операции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей; эндоваскулярное лечение аневризм аорты и подвздошных артерий.

В 2012 г. было создано отделение сердечно-сосудистой хирургии (рук. Д.Н. Майстренко).

В 80-е годы XX века в институте стали развиваться исследования в области биотехнологических методов создания новых диагностических и лекарственных препаратов. Такие исследования начались в лаборатории биотехнологии, организованной в 1983 г. (О.А. Розенберг). В 1990 г. был создан отдел медицинской биотехнологии, в состав которого вошла лаборатория гибридной технологии (В.Б. Климович), лаборатория доклинических испытаний биотехнологических продуктов (В.И. Волчков) и лаборатория генной инженерии (В.И. Евтушенко). В 2000 г. на базе

института компанией «Биосурф» создано производство препаратов сурфактанта, и эти высокоэффективные препараты стали доступны для использования в лечебных учреждениях здравоохранения России и стран СНГ.

В конце 2002 г. была создана лаборатория иммуногистохимии (рук. К.М. Пожарисский). Благодаря широкому использованию новейших методов морфологического исследования (иммуногистохимия, гибридизации *in situ* и др.) лаборатория в короткий срок кардинальным образом изменила содержание и уровень патологоанатомической диагностики опухолей в Центре, а совместные усилия с ведущими онкологическими учреждениями страны (онкологический научный Центр им. акад. Н.Н. Блохина, онкологический институт им. П.А. Герцена) привели к радикальному преобразованию российской патологической анатомии как в плане технологического переоснащения, так и большей нацеленности на прижизненную диагностику заболеваний.

Благодаря деятельности лаборатории значительно улучшена гистогенетическая диагностика разнообразных опухолей в соответствии с современными международными классификациями их. Во многих случаях разработана система успешного поиска специфической мишени для проведения таргетной терапии новообразований.

Основной научно-исследовательской проблематикой лаборатории является изучение прогностических и предсказательных иммуногистохимических маркеров. В этом плане исследована роль пролиферативной активности (Ki-61), экспрессия рецепторов половых гормонов (ER, PGR), онкобелков (HER 2, c-мус), генов-супрессоров (p53, PTEN), метаболических показателей синтеза простагландинов (COX-1, COX-2), для оценки клинического течения и исхода заболевания плоскоклеточным раком шейки матки и эндометриодной аденокарциномы тела матки, а также особенностей ангиогенеза (CD31, VEGF) при гепатоцеллюлярном раке.

В исследованиях, проведенных в лаборатории, показано, что иммуногистохимические маркеры в ряде случаев превосходят по своей клинической информативности такие традиционно исследуемые прогностические показатели, как стадия онкологического заболевания и степень дифференцировки опухоли.

В 2009 г. К.М. Пожарисскому присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За разработку и внедрение в клиническую практику методов прогноза и рациональной лекарственной терапии злокачественных опухолей на основании изучения молекулярно-биологических маркеров».

В клинко-диагностическом плане лаборатория ведет большую работу, консультируя спе-

циалистов и проводит высокотехнологические исследования для многих научно-исследовательских и лечебных учреждений Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа.

В настоящее время ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России — крупный мультидисциплинарный научно-клинический центр. О высоком уровне и новизне проводимых в институте научных разработок свидетельствует высокая изобретательская активность: за последние 5 лет были получены 27 патентов на изобретения. В настоящее время в Центре работают 775 сотрудников, из них 37 докторов наук, 41 кандидат наук. Сегодня основным направлением деятельности института является разработка и внедрение в практику передовых медицинских технологий в области радиационной медицины, лучевой диагностики и терапии, хирургии, интервенционной радиологии и биотехнологии диагностических и лекарственных средств.

Одним из основных направлений деятельности института стала ядерная медицина. Под руководством руководителя отдела лучевой диагностики з.д.н. РФ, проф. Л.А. Тютинина организован комплекс исследований по всестороннему изучению диагностических возможностей позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в онкологической, кардиологической, неврологической и психиатрической клинике, оптимизации технологий исследования, а также созданию и внедрению в клиническую практику новых высокоэффективных радиофармацевтических препаратов (РФП). В настоящее время циклотронный комплекс многоцелевого назначения РНЦРХТ включает два отечественных циклотрона (МГЦ-20 и СС-18/9, НИИЭФА им. Д.В. Ефремова, Санкт-Петербург), современную радиохимическую лабораторию и блок для производства радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики и позитронной эмиссионной томографии, полностью соответствующий требованиям GMP, а также лабораторию доклинических испытаний РФП. В течение последних десяти лет в РНЦРХТ было синтезировано 17 радиофармпрепаратов. К настоящему времени прошли регистрацию или экспертизу следующие РФП: ^{18}F -фтордезоксиглюкоза; ^{11}C -бутират натрия; ^{13}N -аммоний; ^{11}C -L-метионин; ^{11}C -холин; раствор натрия иодида, 123J; раствор натрия о-гиппурата, 123J; иодопент, 123J; бенгальская роза, 123J; метилбензилгуанидин, 123J. Находятся на стадии доклинических испытаний ^{11}C -ацетат, ^{18}F -фторион, ^{18}F -фторэтилтирозин. В Центре прошел доклинические, клинические испытания и регистрацию первый в России РФП для ПЭТ на основе ультракороткоживущего радионуклида генераторного производства «Рубидия хлорид, ^{82}Rb из генератора». Проект осуществляется совместно с лабораторией радиоизотопного

комплекса отдела экспериментальной физики Института ядерных исследований РАН (г. Троицк). Клинические испытания РФП «Рубидия хлорид, ^{82}Rb » показали его высокую эффективность в диагностике ишемической болезни сердца. Впервые в мире показаны возможности этого радиофармпрепарата в выявлении и дифференциальной диагностике объемных образований головного мозга и легких, а также лимфопролиферативных заболеваний. Одновременно совместно с федеральным медико-биологическим центром им. А.И. Бурназяна (г. Москва) ведутся работы по разработке новых РФП, представляющих собой комплексное соединение молекулы комплексообразователя (DOTA), связывающего металл (^{68}Ga) с различными пептидами — искусственными аналогами гормона соматостатина. В настоящий момент проведены доклинические испытания ^{68}Ga -DOTATOC и ^{68}Ga -DOTA-TATE — наиболее перспективных препаратов для диагностики нейроэндокринных образований различных локализаций, в т. ч. карциноидных опухолей, опухолей головного мозга и его оболочек, некоторых форм рака щитовидной железы, меланомы, феохромоцитомы и нейробластомы, а также в прогнозировании эффективности и оценки результатов пептидной радионуклидной терапии с мечеными аналогами соматостатина. Накопленный в Центре 15-летний опыт использования ПЭТ в онкологической, кардиологической, неврологической и психиатрической практике (более 12000 исследований) подтверждает уникальные диагностические возможности этого метода. Сотрудниками РНЦРХТ, по рекомендации МАГАТЭ, создано первое в стране руководство для врачей по позитронной эмиссионной томографии на английском языке и изданное крупнейшим в Европе издательством медицинской литературы Springer Verlag (рис.7).

Основное направление исследования отдела клинической радиологии Центра (рук. Л.И. Корытова) — повышение эффективности и расширение показаний к проведению лучевого и комбинированного лечения больных раком легкого, пищевода, прямой кишки, мочевого пузыря, молочной и предстательной желез, опухолями головы и шеи, головного мозга, злокачественными лимфомами. Приоритетными считаются также исследования, связанные с лучевой терапией неопухолевых заболеваний — сосудистых мальформаций и других доброкачественных новообразований. При этом основными задачами исследований являются: разработка наиболее рациональных схем ускоренной лучевой терапии опухолей, обоснование и клиническая апробация методик последовательной и одновременной химиолучевой терапии, в том числе, в комбинации с хирургическим лечением, использование методик конформной и модулированной по интенсивности лучевой

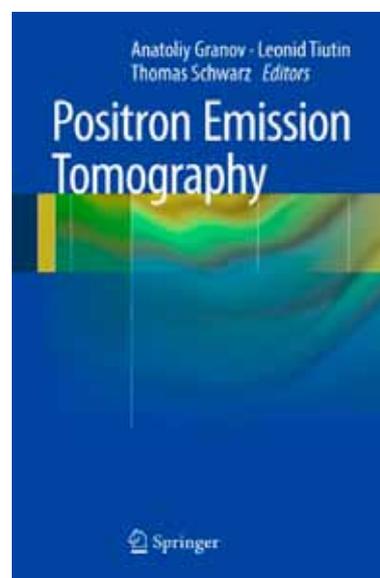


Рис. 7. Руководство для врачей по позитронной эмиссионной томографии на английском языке

терапии; совершенствование методик стереотаксической фотонной и протонной лучевой терапии внутричерепных образований, разработка и обоснование использования в клинической практике фотонного и электронного крупнопольного облучения анатомических зон и органов, сочетание высокотехнологических лучевых методов лечения с эндоваскулярной терапией, совершенствование методик прецизионной подготовки больных к облучению и мониторинг полученных результатов с использованием передовых технологий лучевой диагностики, разработка прогностических критериев при лучевой и комбинированной терапии на базе комплексного клиничко — лабораторного, в том числе иммуногистохимического, генетического и цитометрического исследования операционного и биопсийного материала.

Сегодня благодаря внедрению новой техники лучевая терапия в Центре вышла на качественно новый уровень. В 2009 г. произошло капитальное переоснащение парка радиологической аппаратуры. В декабре 2011 г. запущен в клиническую эксплуатацию линейный ускоритель Axess, который является универсальным с точки зрения возможностей реализации любой методики конформного облучения: трехмерной конформной лучевой терапии, модулированной по интенсивности радиотерапии (IMRT) и модулированной по объему ротационной терапии (VMAT). В декабре 2012 г. введен в строй линейный ускоритель Precise, являющийся аналогом усовершенствованного до Precise Digital ускорителя фирмы Philips с граничной энергией 20 МэВ.

Освоена универсальная система MOSAIQ Desktop, направленная на упрощение всего лечебного процесса, включающего период от постановки диагноза, собственно планирования и даль-

нейшее динамическое наблюдение за пациентом путем поддержания электронной медицинской карты больного (рук. группы Т.Н. Бочкарева).

Результаты научных разработок, проводимых в отделе радиобиологии, используются в клинической практике Центра для повышения эффективности лучевого и комбинированного лечения.

В лаборатории биотестирования токсических факторов окружающей среды (рук. С.Д. Иванов) изучаются возможности использования показателя радиочувствительности ДНК крови в качестве предиктивного маркера при экспериментальной лучевой терапии (ЛТ) животных-опухоленосителей. Установлена взаимосвязь между величиной показателя радиочувствительности ДНК крови с эффективностью лучевой терапии в эксперименте, что может позволить улучшить индивидуализацию применения ЛТ (С.Д. Иванов, В.А. Ямшанов, Е.Г. Кованько).

В группе радиационной фармакологии в течение последних лет ведутся поиски эффективных противоопухолевых препаратов (Л.П. Вартанян, С.Ф. Вершинина, Г.Ф. Горнаева, Ю.И. Пустовалов).

В лаборатории радиационной генетики разрабатываются современные методы ранней диагностики поверхностного рака мочевого пузыря и его рецидивов с помощью неинвазивного метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в сопоставлении с результатами цистоскопии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что неинвазивный UroVysion-тест в сочетании с цистоскопией может обеспечить практически 100%-ное выявление рака мочевого пузыря — как на этапе первичной диагностики, так и при мониторинге рецидивов.

В лаборатории проводится НИР по изучению «эффекта свидетеля» в совместной культуре лимфоцитов крови разнополюх доноров. В работе используются цитогенетические методики. Показано что, в совместной культуре лимфоцитов разнополюх доноров наблюдается опосредованный антимуагенный эффект необлучённых клеток на облучённые.

В лаборатории методов повышения эффективности лучевой терапии (рук. А.Н. Шутко) проводится изучение ангиогенного потенциала клеток крови в онкологии и трансплантологии. Изучается динамика изменений количества клеток крови, участвующих в формировании сосудов в двух группах больных — с распространенными злокачественными новообразованиями и с трансплантированной печенью с использованием методов проточной цитометрии и математической аппроксимации кинетических кривых периодическими и аperiodическими функциями. Данные сопоставлены с изменениями темпа смертности в течение последних месяцев

жизни пациентов с солидными новообразованиями. Впервые показано, что риск смертности периодически изменяется по мере сокращения продолжительности жизни и синхронизирован с флюктуациями содержания в крови CD34⁺ и СВ133⁺ гемопоэтических клеток-предшественников. Совокупность данных обосновывает состоятельность направления «динамической терапии» с переменной во времени «жесткостью» цитотоксических лечебных воздействий.

Одним из приоритетных направлений в деятельности Центра является создание новых диагностических и лекарственных препаратов на основе новейших методов медицинской биотехнологии.

В институте с 1990 г. проводятся исследования по созданию отечественных препаратов легочного сурфактанта и способов сурфактант-терапии острой дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких. До этого времени в России такого рода препараты не производились. За последние годы в Центре разработаны экспериментальные и клинические подходы сурфактант-терапии тяжелой двусторонней пневмонии, в том числе вирусной этиологии, и впервые выявленных больных туберкулезом легких, устойчивых к стандартному лечению противотуберкулезными препаратами. Был разработан Протокол многоцентрового клинического изучения эффективности сурфактант-терапии в комплексе со стандартными схемами ПТТ у впервые выявленных больных, не ответивших на стандартную ПТТ.

Продолжено изучение эффективности комплексного лечения больных двусторонней пневмонией вирусной этиологии крайней степени тяжести, в которую включен курс сурфактанта-БЛ. Проведенный анализ результатов экспериментов по моделированию пневмонии у крыс позволил остановиться на модели блеомицинового альвеолита. Отработаны схемы введения блеомицина, изучена динамика развития морфологических изменений в ткани легких у подопытных животных. Разработаны критерии оценки тяжести указанных изменений.

В настоящее время в отделе медицинской биотехнологии разрабатывается универсальный носитель лекарственных веществ на основе нанолипосом и компонентов легочного сурфактанта для лечения острых и хронических заболеваний легких. Объектом исследования являются нанолипосомы (микрокапсулы из фосфолипидов, холестерина и минимальных количеств природного легочного сурфактанта из легких крупного рогатого скота с величиной частиц около 100 нм). Разрабатывается технология получения стабильного универсального носителя лекарственных веществ на основе нанолипосом с повышенной

эффективностью взаимодействия с клеточными структурами легочной ткани и бронхов. Эти исследования проводятся под руководством академика РАМН А.М. Гранова и проф. О.А. Розенберга с участием В.А. Волчкова, В.Ф. Дубровской, О.А. Клестовой, А.А. Валькович, А.А. Сейлиева, А.Г. Жуйкова, В.А. Сержаниной.

В лаборатории гибридной технологии (рук. В.Б. Климович, М.П. Самойлович, И.В. Грязева, И.Ю. Крутецкая, Н.Л. Вартамян) проводится изучение иммуномодулирующей активности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека и мыши в целостном организме и в условиях культивирования. Проведены эксплантации клеток стромально-сосудистой фракции, полученной из подкожной жировой ткани пациентов с опухолями молочной железы, удаляемой во время хирургических операций и изучены особенности пролиферации МСК в культуре, экспрессия основных поверхностных маркеров и их ростостимулирующая активность.

В лаборатории генной инженерии (рук. В.И. Евтушенко) проводится поиск специфических маркеров для диагностики и определения прогноза светлоклеточной карциномы почки. Выявлены гены, изменение экспрессии которых ассоциировано с канцерогенезом почки. Полученные результаты позволяют предположить, что нарушение функции гена DUSP9 может быть иницирующим событием в развитии опухоли из эпителия проксимальных канальцев, и данный ген можно рассматривать в качестве потенциального маркера этих гистологических вариантов карцином почки. Активно разраба-

тываемым направлением в области генотерапии является использование терапевтических ДНК-конструктов на основе невирусных векторов. В лаборатории генной инженерии проводится НИР по созданию биосовместимого суперпарамагнитного наноконструкта [гематит-ДНК] для генотерапии опухолей. В настоящее время оценена селективность доставки и эффективность экспрессии ДНК-наноконструкта в клетках опухоли ЛИО-1, перевитой на грызунов.

Перспективы развития научно-исследовательской и медицинской деятельности Центра основываются как на результатах, накопленных за предшествующий период, так и на дальнейшей модернизации технической и технологической базы, новых направлениях НИР, расширении клинического сектора за счет строительства нового корпуса, что сделает возможным увеличение диапазона и улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению.

В ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» ведется строительство лечебного корпуса в рамках Федеральной адресной инвестиционной программы и проводится реконструкция комплекса зданий.

Завершение всех этапов реконструкции комплекса зданий Центра, позволит создать современный федеральный Центр ядерной медицины с клиникой для разработки, внедрения и тиражирования новых технологий диагностики и лечения онкологических и других заболеваний. Это расширит спектр оказываемой помощи, заложит потенциал для экспериментальных и клинических научных исследований.



Реконструкция Российского научного центра радиологии и хирургических технологий

Л.А. Тютин, А.А. Станжевский, А.Ф. Панфиленко, Н.А. Костеников, Ю.Р. Илющенко

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ С КОМПЛЕКСОМ СОВРЕМЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В НЕЙРООНКОЛОГИИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре освещены вопросы применения технологий молекулярной визуализации, прежде всего позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), для раннего выявления, дифференциальной диагностики, а также оценки, прогнозирования исхода и эффективности лечения опухолей головного мозга.

Ключевые слова — нейроонкология, радиофармпрепарат, позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Совершенствование методов диагностики и лечения опухолей головного мозга относится к числу наиболее актуальных проблем клинической медицины. Это связано с их широкой распространенностью, тяжестью течения и отчетливой тенденцией к росту в большинстве стран, в том числе в России. Достаточно сказать, что согласно последним данным Американского онкологического общества, ежегодно от метастатического поражения головного мозга умирает более 100 тысяч человек [24]. Только в США за последний год было зарегистрировано более 20 тысяч новых случаев первичных опухолей головного мозга, из них в первые 12 месяцев погибло более 12 тысяч пациентов. Прямые и не прямые расходы на лечение больных с опухолями головного мозга за год составили 5,2 миллиарда евро в странах Европейского союза и 4,46 миллиарда долларов в США [12]. Прогресс в лечении опухолей головного мозга во многом связывают с внедрением в клиническую практику технологий ядерной медицины, прежде всего ПЭТ. С помощью ПЭТ неинвазивным путем удастся изучать важнейшие биохимические процессы, лежащие в основе опухолевого роста. Полученные данные играют важную роль в решении многих проблем фундаментальной нейробиологии и нейрофизиологии, а также в дальнейшем совершенствовании лекарственного, лучевого и хирургического лечения опухолей головного мозга [1].

Огромное значение для решения задач ядерной медицины имеет развитие радиохимии.

Сегодня в мире синтезировано более 200 РФП, из них примерно 30 может использоваться для исследования опухолей головного мозга. С помощью этих РФП можно получить уникальную информацию о метаболизме глюкозы, различных аминокислот, жирных кислот, синтезе ДНК, перфузии, пролиферации клеток, степени их гипоксии, апоптоза и ангиогенеза, метаболизме дофамина, ацетилхолина и других нейромедиаторов. В табл. 1 приведены данные об основных РФП, рекомендованных для использования в нейроонкологической клинике.

Таблица 1.

РФП, применяемые в онкологической клинике.

Тип РФП	Названия РФП
Меченый аналог глюкозы	^{18}F -фтордезоксиглюкоза
Меченые аминокислоты и их аналоги	^{11}C -метионин, ^{11}C -тирозин, ^{18}F -фторэтилтирозин, ^{18}F -фторметилтирозин, ^{18}F -фторэтилаланин
Меченые жирные кислоты	^{11}C -бутират натрия
Меченые компоненты клеточных мембран	^{11}C -холин
Меченые нуклеозиды	^{18}F -фтортимидин
РФП для оценки гипоксии	^{18}F -фтормизонидазол, ^{18}F -EF5
РФП для оценки экспрессии соматостатиновых рецепторов	^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE
РФП для оценки ангиогенеза	^{64}Cu -DOTA-VEGF (DEE)
РФП для оценки экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста	^{64}Cu -цетуксимаб
Радиолиганды белка транслокатора	^{18}F -PBR06

^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Основным радиофармпрепаратом для диагностики опухолей головного мозга с помощью ПЭТ остается ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ).

Еще в конце 50-х годов прошлого века было показано, что гидроксильная группа второго атома углерода молекулы глюкозы не является необходимой для фосфорилиции гексокиназой [6]. В ^{18}F -ФДГ эта гидроксильная группа заменена на атом фтора. В связи с этим ^{18}F -ФДГ полностью повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, которая проникает из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем внутрь клетки, где фосфорилируется гексокиназой и превращается в деглюкозо-6-фосфат [42]. Последний накапливается в клетках пропорционально уровню метаболизма глюкозы. Высокий захват глюкозы опухолевыми клетками обусловлен повышенной экспрессией переносчиков глюкозы GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-5 на их мембранах [40, 41, 42]. При этом было установлено, что на захват ^{18}F -ФДГ опухолями головного мозга практически не влияют степень повреждения гематоэнцефалического барьера, а также выраженность васкуляризации опухолевого очага [32].

Многочисленные работы посвящены выбору критериев для разграничения злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга при использовании ^{18}F -ФДГ [2, 6, 23]. Наиболее информативным оказался метод измерения полуколичественного показателя — индекса накопления (ИН) — отношения опухоль/неизменная кора головного мозга [4]. Было установлено, что по мере увеличения порогового значения ИН для ^{18}F -ФДГ чувствительность метода снижается, а специфичность повышается [19]. При значении ИН $> 0,9$ достигается максимально возможная специфичность метода, близкая к 100%, и относительно высокая чувствительность (82%).

Недостатком ^{18}F -ФДГ является высокое фоновое накопление РФП в веществе головного мозга (преимущественно в коре и базальных ядрах), что затрудняет выявление очагов опухолевого поражения, особенно если они имеют небольшие размеры. При отсроченном сканировании (3-8 ч. после инъекции) наблюдается уменьшение метаболизма глюкозы в коре, за счет чего улучшается визуализация опухоли [13]. Следует также отметить, что в низкоккачественных участках злокачественных глиальных опухолей WHO III/IV, а также в глиомах WHO II и большинстве метастазов наблюдается низкий захват ^{18}F -ФДГ, что существенно снижает эффективность использования препарата при указанных патологических состояниях [2].

Сложной проблемой является дифференциальная диагностика между опухолевым поражением и воспалительными изменениями в веществе мозга (абсцессы и очаги острой воспалительной демиелинизации). Многочисленные

исследования показывают, что участки воспаления, содержащие нейтрофилы и активированные макрофаги, характеризуются повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ, особенно в острую фазу патологического процесса. Это связано с усилением экспрессии транспортеров глюкозы в клетках воспаления под воздействием цитокинов. Кроме того, факторы роста и цитокины способны увеличивать сродство транспортеров глюкозы к дезосиглюкозе, тем самым обуславливая ее гиперфиксацию внутри клетки [12].

Согласно данным литературы, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может использоваться в дифференциальной диагностике продолженного роста и зоны лучевого некроза. Области мозга, подвергшиеся лучевому воздействию, содержат облученные клетки, участки коагуляционного некроза и реактивного глиоза, поэтому в отличие от опухолевой ткани, метаболизм глюкозы в таких областях снижен. Лучевой некроз, таким образом, в большинстве случаев характеризуется наличием зоны гипометаболизма глюкозы. Однако сложность оценки данных ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, вследствие высокого фонового уровня накопления глюкозы в коре и ограничения метода в выявлении глиом низкой степени злокачественности, накладывают некоторые ограничения на использование этого метода в дифференциальной диагностике продолженного роста и зоны лучевого некроза [8]. Кроме того, следует иметь в виду, что вновь образующаяся грануляционная ткань вследствие высокой концентрации макрофагов может характеризоваться патологической гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ, в некоторых случаях превышающей ее накопление в опухоли [24].

Важнейшим аспектом применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является возможность оценки эффективности терапии злокачественных опухолей головного мозга. Доказано, что снижение захвата этого РФП в опухолях в процессе лечения объективно отражает позитивный ответ на проводимое химиолучевое лечение [3, 4]. В то же время высокое накопление РФП в ранее диагностированной опухоли низкой степени злокачественности является достоверным показателем ее анапластической трансформации. Кроме того, у пациентов с высококачественными глиомами результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ могут иметь прогностическое значение в оценке выживаемости, независимое от гистологической классификации опухолей [24, 41]. Так, G. Di Chiro анализировали ПЭТ данные 45 пациентов с анапластическими астроцитомами и мультиформными глиобластомами. Было показано, что у больных с индексом накопления более 1,4 медиана выживаемости составила 5 мес., в то время как при значении ИН менее 1,4 аналогичный показатель определялся на уровне 19 месяцев [20]. Сходные

данные были получены позднее J.B. Alavi и F.D. Barker с соавт. [10, 11].

Меченые аминокислоты и их аналоги

Известно, что белки играют ключевую роль практически во всех биологических процессах, протекающих в организме. Ключевым моментом применения меченых аминокислот в качестве тумороспецифических РФП является тот факт, что для опухолевых клеток вследствие их повышенной пролиферативной активности характерен усиленный синтез белков. Как правило, аминокислоты поступают внутрь клетки путем активной или (реже) пассивной диффузии. Активная диффузия осуществляется с помощью переносчика L-аминокислот. По своим химическим свойствам меченые аминокислоты не отличаются от своих природных аналогов. В нейроонкологической практике они имеют существенное преимущество по сравнению с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой вследствие более низкого фонового накопления РФП в коре и белом веществе мозга, что обеспечивает четкую визуализацию опухолей, особенно небольших размеров. Первым РФП на основе аминокислоты, который стал использоваться в клинической практике, был L-1- ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ). Это препарат начал применяться в нейроонкологической клинике с 1982 г [13, 41]. С этого времени ^{11}C -МЕТ стал вторым после ^{18}F -фтордезоксиглюкозы радиофармпрепаратом по частоте использования в онкологической клинике. Это связано, прежде всего, с относительно простым его производством, отсутствием сложных механизмов очистки, а также достаточно высоким технологическим выходом препарата [41].

По своей структуре ^{11}C -МЕТ является аналогом незаменимой серосодержащей аминокислоты метионина. В клетку РФП, также как и его природный аналог, транспортируется с помощью Na^+ -независимой системы L (используется преимущественно для переноса лейцина), а также Na^+ -зависимыми системами A (для аланина), ASC (для аланина, серина и цистеина). В клетках злокачественных глиом происходит многократное усиление экспрессии белков-переносчиков L-аминокислот (LAT1) вследствие высокой их пролиферативной активности. Кроме того, в опухолевых клетках усиливается трансметилляция — реакция, характеризующаяся потерей аминокислотой своей конечной метиловой (CH_3) группы, которая присоединяется к другим соединениям. Основным донором метиловой группы является метионин; в дальнейшем эта группа может принимать участие в процессе синтеза холина или креатинина [12, 41]. ^{11}C -МЕТ является одним из наиболее эффектив-

ных РФП в нейроонкологической клинике. Это связано с тем, что с помощью данного препарата можно точно очерчивать границы опухолевого поражения, ограничивать отек от образований и выявлять как злокачественные, так и доброкачественные опухоли [2, 5, 6-8, 41]. Ряд авторов указывают на высокую информативность ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в дифференциальной диагностике глиом различной степени злокачественности: чувствительность этого метода составляет 89–90%, а специфичность колеблется от 94 до 100% [7, 8, 24, 41]. При этом показано, что уровень захвата этого РФП в доброкачественных глиомах достоверно ниже, чем в злокачественных [5, 6, 7–9, 41]. Этот метод информативен также для диагностики метастазов в головной мозг [9]. В последнее время ^{11}C -МЕТ используется для выбора мишени при стереотаксической биопсии новообразований с целью получения участка опухоли с небольшой степенью злокачественности [41].

Очаговая гиперфиксация ^{11}C -метионина в области опухолевого поражения является главным показателем продолженного роста церебральных опухолей [1, 2]. Низкое накопление РФП характерно для лучевого некроза. В исследованиях последних лет чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{11}C -МЕТ для дифференциации продолженного роста церебральных глиом и постлучевых изменений головного мозга составили 75% и 75% при пороговом значении ИН, равном 1,58, или, согласно другой выборке, 85,7 и 77,8% при ИН, равном 2,0 [2, 7].

К недостаткам ^{11}C -МЕТ относится его повышенное накопление в очагах воспаления (захват макрофагами и гранулоцитами), а также во внутримозговых гематомах при повреждении ГЭБ, что затрудняет дифференциальную диагностику объемных образований головного мозга [5].

Одним из наиболее перспективных препаратов для диагностики и дифференциальной диагностики опухолей головного мозга является меченая аминокислота тирозин. В 1987 г. был синтезирован первый РФП на основе тирозина — L-1 ^{11}C -тирозин [41]. Как и его природный предшественник, L- ^{11}C -тирозин проникает в опухолевую клетку с помощью транспортной системы аминокислот L и участвует в синтезе белков. Диагностическая точность ПЭТ с этим РФП, в общем, соответствует аналогичному показателю ПЭТ с ^{11}C -МЕТ [39, 41]. Позже, в 1989 г., было синтезировано первое производное тирозина, меченное ^{18}F — L-2- ^{18}F фтортирозин, затем L-[3- ^{18}F]- α -метилтирозин (^{18}F -ФМТ) и, наконец, в 1999 г. — O-(2- ^{18}F -фторэтил)-L-тирозин (^{18}F -ФЭТ). Все эти РФП, также как и ^{11}C -метионин, характеризуются меньшим фоновым накоплением в неизмененных отде-

лах коры и белого вещества головного мозга по сравнению с ^{18}F -ФДГ, что заметно улучшает визуализацию опухолевого поражения [6, 12, 24, 41]. Из указанных выше производных тирозина ^{18}F -ФЭТ является наиболее предпочтительным ввиду простого и удобного для автоматизации метода его получения по реакции прямого нуклеофильного замещения [24]. В общей сложности процесс его синтеза занимает 50–55 мин. с технологическим выходом 40–45%. ^{18}F -ФЭТ попадает внутрь клетки с помощью Na^+ -независимой транспортной системы аминокислот L, а также Na^+ -зависимых транспортных систем $\text{V}^{0,+}$ и V^0 . Внутри клетки ^{18}F -ФЭТ не участвует в синтезе белков [12].

Большинство работ, посвященных сравнению ^{18}F -ФЭТ и ^{11}C -МЕТ, свидетельствуют о схожих диагностических возможностях этих препаратов [1, 2, 4–6]. В то же время, по некоторым данным, ^{18}F -ФЭТ в меньшей степени накапливается в макрофагах и гранулоцитах, чем ^{11}C -метионин и, соответственно, обладает более высокой специфичностью [27, 28]. Чувствительность и специфичность ^{18}F -ФЭТ в диагностике глиальных опухолей и метастазов, согласно результатам некоторых исследователей, составляют 91 и 94–100% соответственно [12, 28, 31]. Показано, что накопление ^{18}F -ФЭТ в опухоли напрямую коррелирует со степенью выраженности ангиогенеза и плотностью опухолевых клеток [41]. Учитывая данный факт, некоторые авторы указывают на возможность определения степени злокачественности глиом по скорости накопления ^{18}F -ФЭТ в опухоли (особенно в первые 10 мин. после введения препарата). Кривые «время-активность» демонстрируют ранний пик захвата РФП в злокачественных глиомах с последующим спадом кривой. В то же время доброкачественные опухоли характеризуются постоянным подъемом кривой «время-активность» [12]. Такое различие в кривых, отражающих кинетику РФП, в первую очередь, обусловлены повышенным ангиогенезом, более высокой плотностью микрососудов в опухолевой ткани, а также усиленной экспрессией транспортера аминокислот в злокачественных новообразованиях. Следует отметить, что при использовании ^{11}C -МЕТ подобного различия в кинетике РФП между доброкачественными и злокачественными новообразованиями не наблюдается [12, 41].

Число исследований, посвященных применению ^{18}F -ФЭТ в оценке эффективности лечения опухолей головного мозга, ограничено. Имеются сведения о высокой эффективности этого препарата в дифференциальной диагностике зоны радиационного некроза и продолженного роста (рецидива) опухоли [24]. Использование

анализа кривых «время-активность» позволяет с высокой степенью достоверности проводить дифференциальную диагностику между этими состояниями. Так, согласно данным некоторых исследователей, чувствительность и специфичность метода при использовании динамического протокола сбора данных составляет 84–88%, специфичность — 100% [12]. Учитывая более низкое накопление ^{18}F -ФЭТ в клеточных элементах воспаления, диагностическая точность ПЭТ с этим препаратом несколько выше по сравнению с ^{11}C -МЕТ. Так, при использовании порогового значения $\text{ИН}=2,4$, чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике продолженного роста глиальных опухолей и постлучевых изменений головного мозга составили 82 % и 100 % соответственно [23].

Известно, что аминокислота L-тирозин является предшественником дезоксифенилаланина (ДОФА), из которого, в свою очередь, образуется важнейший медиатор нервной системы — дофамин. Меченый аналог L-ДОФА — дигидрокси-6- (^{18}F) -фторл-фенилаланин ((^{18}F) -FDOPA) способен проникать через гематоэнцефалический барьер с помощью переносчика нейтральных аминокислот [16, 36]. Исследования показали, что чувствительность ПЭТ с этим препаратом у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга составляет 96%, специфичность — 43% [16, 24]. Специфичность метода может быть увеличена путем использования пороговых значений ИН (опухоль/полосатое тело) от 0,75 до 1.0 [12].

Меченые компоненты клеточных мембран

Известно, что холин является одним из необходимых компонентов клеточных мембран. Усиленные пролиферативная активность и метаболизм клетки всегда сопровождается повышенным захватом холина. В клетку он поступает с помощью натрий-независимых переносчиков. Здесь холин может подвергаться процессам фосфорилирования, ацетилирования или окисления. Фосфорилирование холина катализируется ферментом холинкиназой, который и является специфической мишенью для РФП. В дальнейшем фосфорилхолин встраивается в фосфатидилхолин (лецитин) — основной фосфолипид всех клеточных мембран [18]. В клетках злокачественных опухолей отмечается усиление активности холинкиназы, что приводит к повышенному накоплению фосфорилхолина и синтезу фосфолипидов. Образование фосфолипидов координируется с клеточным циклом и протекает в S-фазу, когда происходит репликация ДНК клеточного ядра [41].

Первый РФП на основе холина — метил- ^{11}C -холин (СНО) — был синтезирован в 1997 г. в качестве потенциального трейсера для опухолей предстательной железы и головного мозга [38]. Позже были предложены его аналоги, меченные ^{18}F -метилхолин и ^{18}F -этилхолин [25]. Было показано, что холин, меченный ^{18}F или ^{11}C , отражает пролиферацию клеток через оценку выраженности синтеза фосфолипидов клеточных мембран [38]. Исследования, проведенные с метил- ^{11}C -холином выявили, что с помощью этого РФП удается более точно определить границы опухоли по сравнению с ^{18}F -ФДГ. Прежде всего, это обусловлено более низким фоновым накоплением метил- ^{11}C -холина в веществе мозга, что заметно облегчает визуализацию опухолей небольших размеров [12]. Сопоставлению результатов ПЭТ с ^{11}C -МЕТ и СНО посвящены немногочисленные исследования. Так, Т. Kato и соавт. показали, что ^{11}C -МЕТ имеет преимущества в выявлении глиальных опухолей и интерпретации полученных данных за счет возможности более четко идентифицировать очаги патологического накопления РФП, особенно когда речь идет о доброкачественных опухолях [29]. В последние годы получены данные о возможности использования ПЭТ с СНО в диагностике олигодендроглиом, оценки их потенциальной злокачественности, а также эффективности лечения, направленного на подавление ангиогенеза. Однако в настоящее время нельзя однозначно утверждать, что существует сильная зависимость между уровнем накопления СНО и степенью злокачественности опухоли. Кроме того, захват этого РФП в глиальных опухолях сильно зависит от степени нарушения гематоэнцефалического барьера [12]. В дополнение к этому следует отметить, что СНО активно накапливается как в опухолевой ткани, так и в области воспаления, что может привести к ложноположительным результатам [24].

Меченые нуклеозиды

Как известно, повышенная пролиферация и потеря дифференцировки клеток являются основным признаком канцерогенеза. Выраженность пролиферативной активности зависит от синтеза ДНК [34, 41]. В образовании ДНК принимают участие четыре нуклеозида — цитозин, гуанин, аденин и тимидин. При этом тимидин — единственный из перечисленных выше нуклеозидов, который участвует в синтезе исключительно ДНК. До встраивания в молекулу ДНК тимидин фосфорилируется в цитоплазме под действием тимидинкиназы-1. Уровень этого фермента увеличивается в несколько раз в фазу синтеза ДНК [35].

Для изучения пролиферативной активности клеток используется 3-дезоксидеокси-3- ^{18}F -фтортимидин (FLT), который подобно тимидину превращается под действием фермента тимидин-киназы 1 в ^{18}F -фтортимидин-5'-монофосфат с последующим превращением в ^{18}F -фтортимидин-трифосфат. Однако встраивание ^{18}F -фтортимидин-трифосфата в ДНК не происходит, и он накапливается в клетке [17]. Гиперфиксация FLT в опухоли пропорциональна выраженности пролиферативной активности и экспрессии Ki-67. Этот препарат может использоваться для оценки степени злокачественности опухоли, прогнозирования исхода, планирования лучевой терапии и оценки эффективности лечения онкологических заболеваний, прежде всего опухолей головного мозга [2, 6, 37]. К недостаткам FLT относятся зависимость накопления препарата от степени нарушения гематоэнцефалического барьера, сложность определения истинных границ опухоли, а также более низкая специфичность по сравнению с ^{18}F -ФЭТ и ^{18}F -ФДГ. В то же время FLT может быть полезен в диагностике высокозлокачественных глиом, где уровень его гиперфиксации выше, чем при использовании ^{18}F -ФДГ и МЕТ [12, 24].

В литературе имеются предварительные данные, позволяющие предположить, что FLT является эффективным прогностическим маркером у пациентов со злокачественными глиомами. Так, W. Chen и соавт. [15] показали, что при снижении SUV более чем на 25% по данным ПЭТ с FLT после первого курса лечения бевацизумабом и иринотеканом выживаемость составила в среднем 10,4 мес. В то же время у больных без существенного снижения SUV или при повышении этого показателя средняя выживаемость определялась на уровне 3,4 мес [15].

РФП для оценки гипоксии опухоли

Известно, что гипоксия является одним из признаков опухолевого роста [21]. Это состояние возникает вследствие преобладания процессов пролиферации над скоростью ангиогенеза. Наличие гипоксии в опухолевой ткани является ключевым фактором, приводящим к прогрессии патологического процесса и резистентности к проводимому химиолучевому лечению [41]. Основным и наиболее хорошо изученным РФП для выявления гипоксии в опухоли является ^{18}F -фтормизонидазол (^{18}F -FMISO). Исследования у пациентов со злокачественными глиомами до проведения хирургического и лучевого лечения показали эффективность этого препарата в определении точных границ опухоли, а также оценке степени выраженности гипоксии [32, 41].

К недостаткам ^{18}F -FMISO можно отнести высокий уровень неспецифического связывания [24]. Кроме того, для уменьшения фонового накопления РФП и получения изображений диагностического качества исследование с ^{18}F -FMISO следует выполнять спустя длительный (2–4 часа) период после инъекции препарата.

РФП для оценки ангиогенеза опухоли

Гипоксия активирует ангиогенез, ключевую роль в котором играет васкулярный эндотелиальный ростковый фактор (VEGF). Он влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка) посредством связывания и активации двух близких по строению мембранных тирозинкиназных рецепторов (рецептор-1 VEGF и рецептор-2 VEGF). Указанные рецепторы экспрессируются эндотелием кровеносных сосудов [30, 41]. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток, их выживание и пролиферацию. Было показано, что многие опухоли экспрессируют VEGF, который чрезвычайно важен для развития и поддержания сосудистого русла опухоли [14, 30]. В настоящее время синтезировано несколько РФП для оценки уровня экспрессии рецепторов VEGF. Это, прежде всего, ^{64}Cu - ^{64}Cu -DOTA-VEGF, ^{64}Cu -DOTA-VEGF (DEE), ^{89}Zr -ранибизумаб, а также ^{11}C -гефитиниб (^{11}C -иресса) [24, 41]. Предварительные исследования показали эффективность этих РФП в диагностике опухолей головного мозга и оценке эффективности их лечения. Наряду с указанными выше препаратами, в настоящее время разрабатываются РФП для оценки состояния адгезивных рецепторов класса $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ интегринов [14]. Известно, что на эндотелиальных клетках, которые участвуют в процессе ангиогенеза и сосудистого ремоделирования, а также на некоторых опухолевых клетках отмечается повышенная экспрессия этих рецепторов. В тоже время в области зрелых сосудов и неопухолевом эпителии их экспрессия не происходит [30]. К РФП, имеющим высокую тропность к $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ интегринам, относятся, в частности, ^{18}F -галакто-аргинилглициласпарагиновая кислота, ^{64}Cu -DOTAЕ{E[c(RGDfK)]₂}₂, а также ряд производных аргинилглициласпарагиновой кислоты [39].

В заключение можно отметить, что технологии ядерной медицины, прежде всего ПЭТ, позволяют получать важнейшую информацию о биологических процессах, лежащих в основе опухолевого роста, таких как метаболизм опухолевых клеток, их пролиферативная активность,

ангиогенез, апоптоз и гипоксия. С помощью этих технологий в настоящее время удастся визуализировать фенотипическое проявление ключевых молекулярных механизмов развития опухолей головного мозга. Полученные данные открывают огромные возможности для раннего выявления опухолевых поражений, их дифференциальной диагностики, прогнозирования исхода, а также своевременной оценки эффективности и индивидуализации проводимого лечения. Перспективы развития технологий молекулярной визуализации в нейроонкологии во многом связаны с синтезом новых высокоэффективных тумороспецифичных РФП, разработкой программного обеспечения для полуколичественного и количественного анализа данных, а также подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Литература

1. Гранов А.М., Тютин Л.А., Костеников Н.А. и др. Двенадцатилетний опыт использования ПЭТ в клинической практике (достижения и перспективы развития) // Вестн. Рентгенол. — 2008. — № 1. — С. 10–18.
2. Гранов А.М., Тютин Л.А., Станжевский А.А. Применение технологий ядерной медицины в неврологии, психиатрии и нейрохирургии // Вестн. РАМН. — 2012. — № 9. — С. 13–18.
3. Костеников Н.А., Фадеев Н.П., Тютин Л.А. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии в лучевой диагностике, прогнозировании и оценке эффективности лечения продолженного роста злокачественных опухолей астроцитарного ряда // Мед. Визуализ.. — 2008. — № 4. — С. 44–54.
4. Костеников Н.А., Фадеев Н.П., Тютин Л.А. и др. Возможности ПЭТ в диагностике и оценке эффективности лечения продолженного роста злокачественных глиом. // Вопр. онкол. — 2011. — № 3. — С. 337–342.
5. Медведев С.В., Скворцова Т.Ю., Красикова Р.Н. ПЭТ в России. Позитронная эмиссионная томография в клинике и физиологии. — 2008. — СПб. — 318 с.
6. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей / Под ред. А.М. Гранова и Л.А. Тютина. — СПб.: Фолиант, 2008. — 368 с.
7. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Гурчин А.Ф., и др. Диагностическая точность ПЭТ с ^{11}C метионином в разграничении продолженного роста первичных церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга // Мед. Визуализ. — 2011. — № 6. — С. 80–86.
8. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Савинцева Ж.И. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями // Бюлл. Сибир. Мед. 2011 — Т. 14 — С. 130–136.
9. Скворцова Т.Ю., Рудас М.С., Бродская З.Л. и др. Новые критерии в позитронно-эмиссионно-томографической диагностике глиом головного мозга с использованием ^{11}C -метионина // Вопр. Нейрохир.—2001. — № 2. — С. 12–16.
10. Alavi J.B., Alavi A., Chawluk J. et al. Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis // Cancer.Philad/ — 1988. — Vol. 62. — P. 1074–1078.

11. Barker F.G. 2nd, Chang S.M., Valk P.E. et al. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma // *Ibid* 1997. — Vol. 79. — P. 115–26.
12. Basu S, Alavi A. Molecular imaging (PET) of brain tumors? // *Neuroimaging Clin. N. Amer.* — 2009. — Vol. 19. — P. 625–46.
13. Bengström M., Collins V.P., Ehrin E. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga] EDTA, [¹¹C] glucose and ([¹¹C] methionine // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1983. — Vol. 7. — P. 1062–1066.
14. Cai W., Wu Y., Chen K. et al. In vitro and in vivo characterization of 64Cu labeled Abegrin, a humanized monoclonal antibody against $\alpha V\beta 3$ // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 9673–9681.
15. Chen W., Delaloye S., Silverman D.H.S. et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [¹⁸F] fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4714–4721.
16. Chen W., Silverman D.H., Delaloye S., et al. [¹⁸F]-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with [¹⁸F]-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy // *J. Nucl. Med.* — 2006. — Vol. 47 — P. 904–911.
17. Christman D., Crawford E.J., Friedkin M. et al. Detection of DNA synthesis in intact organisms with positron-emitting methyl-[C-11]-thymidine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1972. — Vol. 69. — P. 988–992.
18. Clary G.L., Tsai C-F., Guynn R.W. et al. Substrate specificity of choline kinase // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1987. — Vol. 254. — P. 214–221.
19. Delbeke D., Meyerowitz C., Lapidus R.L. et al. Optimal cutoff levels of F-18-fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET // *Radiology.* 1995. — Vol. 195: P. 47–52.
20. Di Chiro G. Positron emission tomography using [¹⁸F] fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool // *Invest. Radiol.* — 1987. — Vol. 22. — P. 360–71.
21. Foo S.S., Abbott D.F., Lawrentschuk N. et al. Functional imaging of intra-tumoral hypoxia // *Mol. Imaging. Biol.* — 2004. — Vol. 6. — P. 291–305.
22. Garcia E.V., Faber T.L., Galt J.R. et al. Advances in nuclear emission PET and SPECT imaging // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* — 2000. — Vol. 19. — P. 21–33.
23. Grosu A.L., Astner S.T., Riedel E. et al. An interindividual comparison of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-¹¹C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2011. — Vol. 81. — P. 1049–1058.
24. Gulyás B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. Review // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012 — Vol. 56. — P. 173–90.
25. Hara T., Kosaka N., Kishi H. Development of [¹⁸F]-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging // *J. Nucl. Med.* — 2002 — Vol. 43 — P. 187–199.
26. Haubner R., Wester H.J. Radiolabeled tracers for imaging of tumor angiogenesis and evaluation of anti-angiogenic therapies // *Curr. Pharm. Des.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1439–1455.
27. Inoue T.J., Tomiyoshi K., Higuchi T. et al. Biodistribution studies on L-3-[¹⁸F]fluoro- α -methyl tyrosine: a potential tumor-detecting agent // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39 — P. 663–667.
28. Jager P.L., Vaalburg W., Pruim J. et al. Radiolabeled Amino Acids: Basic Aspects and Clinical applications in oncology // *Ibid.* 2001. — Vol. 42. — P. 432–445.
29. Kato T., Shinoda J., Nakayama N. Metabolic assessment of gliomas using [¹¹C]-methionine, [¹⁸F] fluorodeoxyglucose, and [¹¹C]-choline positron-emission tomography // *Amer. J. Neuroradiol.* 2008 — Vol. 29. — P. 1176–1182.
30. Kumar C.C. Integrin $\alpha V\beta 3$ as a therapeutic target for blocking tumor-induced angiogenesis // *Curr. Drug. Targets.* — 2003. — Vol. 4. — P. 123–131.
31. Langen G. et al. O-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical application // *Nucl. Med. Biol.* 2006. — Vol. 33: P. 287–294.
32. Lee S.T., Scott A.M. Hypoxia positron emission tomography imaging with [¹⁸F]-fl uoromisonidazole // *Semin. Nucl. Med.* 2007. — Vol. 37. — P. 451–461.
33. Leeds N.E., Jackson E.F. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms // *Curr. Opin. Oncol.* 1994. — Vol. 6. — P. 254–261.
34. Mankoff D.A., Bellon J.R. Positron-emission tomographic imaging of cancer: glucose metabolism and beyond // *Semin. Radiat. Oncol.* 2001. — Vol. 11. — P. 16–27.
35. Mankoff D.A., Shields A.F., Krohn K.A. PET imaging of cellular proliferation // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2005. — Vol. 43. — P. 153–167.
36. Mehrkens JH, Popperl G, Rachinger W, et al. The positive predictive value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment // *J. Neurooncol.* — 2008. — Vol. 88 (1). — P. 27–35.
37. Moulin-Romsee G., D'Hondt E., Groot T., de Goffin J. et al. Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for [¹¹C]-methionine? // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. — Vol. 12. — P. 2082–2087.
38. Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, et al. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C] choline // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 38 — P. 842–847.
39. Peñuelas I., Haberkorn U., Yaghoubi S. et al. Gene therapy imaging in patients for oncological applications // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2005. — Vol. 32. — P. 384–403.
40. Reba R.C. Molecular nuclear medicine // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 36 (suppl). — P. 1–30.
41. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT // — NY: Springer. — 370 p.
42. Wahl R.L. Principles of cancer imaging with fluorodeoxyglucose. / In: Wahl R.L., Buchanan J.W. Principles and practice of positron emission tomography. — 2002. — Philadelphia: Williams & Wilkins. — 220 p.

Поступила в редакцию 05.07.2013

П.Г. Таразов

**АРТЕРИАЛЬНАЯ РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ МИКРОСФЕРАМИ ИТТРИЯ-90**ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель обзора — на основании данных мировой литературы оценить перспективность нового метода — артериальной радиоэмболизации — у больных первичным и метастатическим раком печени.

Лечение злокачественных опухолей печени продолжает оставаться одной из актуальных задач клинической онкологии. Основным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости, является резекция печени. Шанс на хороший отдаленный результат дают также трансплантация печени и радиочастотная абляция (локализованный гепатоцеллюлярный рак, метастазы злокачественного карциноида). Однако эти методы применимы не более чем у 10–20% пациентов [2, 3]. Для лечения больных с нерезектабельным поражением используют системную химиотерапию или методы локорегионарного воздействия, включающие химиоинфузию (ХИПА) и химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА). Их клинические возможности подробно освещены в литературе [1, 4–6].

В последние годы появились сообщения о новом методе терапии злокачественных опухолей печени — артериальной радиоэмболизации (РЭ). Первые результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения метода. Однако в отечественной литературе публикации, посвященные РЭ, отсутствуют, а клинический опыт в России составляет на настоящий момент лишь 6 наблюдений.

Рациональность применения РЭ

Дистанционная лучевая терапия злокачественных опухолей печени применяется с начала 1960-х годов [53]. К сожалению, при использовании внешнего облучения риск лучевого гепатита возникает при дозе более 30 Гр, которой явно недостаточно для повреждения опухоли [30]. Это послужило толчком к попыткам разработать способ доставки радиоактивных изотопов к опухоли путем внутриартериального введения.

Рациональность применения РЭ обусловлена следующими факторами [45]:

1. Облучение — универсальный способ воздействия на опухоль. В отличие от других ме-

тодов системного и локорегионарного лечения, для РЭ не является принципиальным морфологическое строение патологического очага. Соответственно, нет необходимости определять чувствительность опухоли к тому или иному химиопрепарату или эмболизату. По этой же причине РЭ, как правило, эффективна при новообразованиях, резистентных к другим видам терапии.

2. Микросферы представляют собой частицы очень малого диаметра (15–30 мкм). После введения они задерживаются на уровне прекапилляров, не вызывая окклюзии крупных артериальных ветвей. Эффект артериальной ишемии практически отсутствует, поэтому в постэмболизационном периоде у пациентов не возникает сильных болей. Отсутствие артериальной окклюзии позволяет применять РЭ у больных с тромбозом воротной вены, при котором ХЭПА противопоказана.

3. В отличие от ХИПА и ХЭПА, которые необходимо повторять каждые 1–2 мес, РЭ выполняется один раз за все время лечения.

Методы внутриартериальной лучевой терапии печени были апробированы в середине 1960-х годов, однако до начала этого века находились в стадии клинического эксперимента. В 2004 г. FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер ⁹⁰Y (Theraspheres, MDS Nordion, Канада) для лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и метастазов колоректального рака в печень. В настоящее время этот метод разрешен в качестве лечения злокачественных опухолей печени разного генеза во многих странах мира, в том числе России.

Кроме стеклянных, для РЭ используют также резиновые микросферы ⁹⁰Y (SIR-spheres, Sirtex Medical, Австралия), изотопы ³²P-коллоида, ¹³¹I-липиодол [15, 24, 45].

Показания и противопоказания

Показанием к РЭ является наличие морфологически подтвержденного злокачественного новообразования печени у взрослого пациента (>18 лет) со статусом по ECOG 0–2 и следующими критериями:

- нерезектабельное из-за распространения или сопутствующих заболеваний;
 - рефрактерное или не подходящее для химиотерапии или другого вида лечения;
- Противопоказания:
- высокий риск развития после РЭ печеночной или почечной недостаточности (уровень креатинина сыворотки крови > 2 мг/дЛ; билирубин > 1,3 мг/дЛ; альбумин < 2 г/дЛ; энцефалопатия в анамнезе);
 - невозможность выполнения ангиографии и селективной катетеризации (не корригирующиеся геморрагический диатез или коагулопатия; техническая неосуществимость катетеризации из-за поражения периферических артерий; тяжелая аллергия на контрастные, седативные и другие препараты, используемые при ангиографии);
 - выраженная печеночная или легочная недостаточность;
 - очень большой (на усмотрение врача) объем опухоли в комбинации с уровнем альбумина < 3 г/дЛ;
 - лучевая терапия печени в анамнезе;
 - клинически явный асцит;
 - значительное (на усмотрение врача) внепеченочное распространение опухоли;
 - выраженное шунтирование макроагрегированного альбумина, меченого технецием-99 (^{99m}Tc-МАО), в легкие с потенциальной дозой их облучения > 30 Гр;
 - шунтирование ^{99m}Tc-МАО в желудочно-кишечный тракт, которое невозможно устранить более дистальным положением катетера или эмболизацией нецелевых артерий;
 - тяжелая сопутствующая патология.

Методика

⁹⁰Y является чистым β-излучателем с периодом полураспада 64 ч и энергией дезинтеграции 0,937 МэВ. β-частицы проникают в окружающие ткани в среднем на 2,5 мм, но не более 11 мм. Эти свойства делают ⁹⁰Y почти идеальным изотопом для локальной лучевой терапии.

Механизм действия микросфер заключается в создании высокой дозы облучения опухоли (120–200 Гр) при относительно небольшой дозе на неповрежденную ткань печени (20–30 Гр). Для достижения этого эффекта микросферы необходимо ввести как можно более селективно в артерии, питающие новообразование, и одновременно избежать попадания частиц по коллатералям или шунтам в соседние органы.

В ранних работах применение метода ограничивалось недостаточно точным подсчетом доставленной дозы радиации и отсутствием мониторинга региональной перфузии, что приводило к попаданию препарата в соседние органы и вызывало лучевое поражение желудочно-кишечного тракта. В современных условиях появилась возможность контролировать эти процессы, что положительно сказалось на результатах лечения и снизило частоту осложнений.

К настоящему времени технология метода детально разработана. Отличие от протокола, применяемого для

ХЭПА, заключается в том, что у больного должна быть в той или иной степени гиперваскулярная опухоль и не нарушенный артериальный кровоток печени.

Подготовительный этап к РЭ включает следующие процедуры [7, 43, 57]:

1. КТ или МРТ печени: оценка объема и локализации опухоли, состояния воротной вены, исключение внепеченочного распространения, определение объема долей печени.

2. Ангиография: подтверждение и уточнение диагноза, оценка анатомии печеночной артерии, выбор предполагаемого уровня для РЭ, эмболизация артерио-портальных и артериовенозных фистул, при необходимости перераспределительная окклюзия «нецелевых» артерий (добавочных печеночных, правой желудочной и др.).

3. Закрепив ангиографический катетер, пациента на каталке доставляют в отделение изотопной диагностики. Через катетер, установленный в положении предполагаемой РЭ, выполняют сцинтиграфию с ^{99m}Tc-МАО для определения величины внепеченочного шунтирования. Противопоказанием к РЭ является сброс радиофармпрепарата в легкие более 15% (риск лучевого пульмонита) или в органы желудочно-кишечного тракта более 5% (риск лучевых язв).

4. Для уточнения степени шунтирования и объема печени, предполагаемого к РЭ, рекомендуют выполнение КТ с введением контрастного вещества через тот же ангиографический катетер.

При отсутствии противопоказаний к процедуре выбирают дозу предполагаемого облучения: обычно в пределах 120–150 Гр. При использовании стеклянных микросфер рассчитывают дозу в зависимости от объема печени, резиновых — от площади поверхности тела пациента. Расчеты отправляют на фирму-изготовитель. После получения препарата определяют дату и время РЭ по таблице, прилагаемой изготовителем. Как правило, РЭ осуществляют через 2–4 нед после подготовительного этапа, во время следующей госпитализации пациента.

Для введения ⁹⁰Y повторно осуществляют ангиографический доступ через бедренную артерию. Обязательно используют микрокатетер размера 3F (1F=0,33 мм), который проводят через основной 5F катетер. Микросферы, которые доставляются в стеклянном флаконе, находящемся в свинцовой емкости, вводят с помощью специального аппарата, состоящего из системы трубок и клапанов и исключающего контакт оператора с радиофармпрепаратом. На всех этапах процедуры осуществляют тщательный контроль радиационной безопасности.

При опухолях большого объема выполняют подольскую РЭ с интервалом 3–4 нед, начиная, как правило, с РЭ правой печеночной артерии. При достаточных функциональных резервах печени возможна одномоментная РЭ всего объема органа из собственной печеночной артерии [55, 56, 64].

После процедуры флакон, в котором находились микросферы, а также микрокатетер, инструменты, которые могли иметь контакт с радиоэмболизатом, белье, осторожно собирают в специальную прозрачную акриловую емкость с толщиной стенок 12–15 мм. Емкость отправляют в хранилище радиоактивных отходов на время, необходимое для полного распада препарата (3 нед).

Побочные эффекты и осложнения

Побочные эффекты РЭ стеклянными микросферами обычно слабо или умеренно выражены и включают слабость (59%), неприятные ощущения или небольшие боли в области печени (20%), тошноту и рвоту (15%), повышение температуры тела до субфебрильных цифр [21, 43].

Повышение уровня билирубина, АСТ и АЛТ наблюдается у 50–60% больных; эти показатели нормализуются самостоятельно через 20–30 сут. Токсичность 3-й степени и выше наблюдается не более чем у 10% пациентов [54]. При использовании резиновых микросфер течение постэмболизационного периода может чаще сопровождаться болевым синдромом, поскольку из-за их больших размеров (20–60 мкм) возникает частичная окклюзия артериального русла [21].

Осложнения возникают у 3–10% больных и, как правило, связаны с попаданием микросфер в соседние органы. Билиарные осложнения (холецистит, склерозирующий холангит) встречаются в 10%, но лишь в 2% требуют инвазивного лечения [9]. Повреждение паренхимы печени в виде фиброза с развитием портальной гипертензии имеет место у 4% больных [34, 59]. Вероятность лучевого гастрита, язвы желудка или 12-перстной кишки составляет 3–5% [38, 51]. Описаны единичные случаи постэмболизационного абсцесса печени [47]. Летальность не превышает 3% и в основном имеет место у больных с распространенным тромбозом воротной вены, сопровождающимся циррозом печени [17, 57].

При отсутствии осложнений больных выписывают из клиники через 1–2 сут, так как постэмболизационный синдром слабо выражен или отсутствует. Поскольку ^{90}Y не выделяется наружу (с дыханием, мочой и т. д.), а полностью теряет активность в печени, не выходя за пределы микросфер, пациенты «радиационно» безопасны для окружающих [21, 56]. Поэтому многие клиники осуществляют РЭ амбулаторно [17, 28, 61].

Дальнейшее наблюдение включает контрольные осмотры, выполнение клинических и биохимических анализов, КТ, МРТ, ПЭТ. В отличие от методов химиотерапии, объективный ответ на лечение оценивают не через 1, а через 2–3 мес после РЭ. Он наблюдается по данным КТ у 35–50%, по данным ПЭТ у 80–90% пациентов.

Результаты

Одним из первых сообщений о внутриартериальной лучевой терапии новообразований печени является работа I. Ariel и G. Pask [8], опубликованная в 1967 г. В то время результаты оказались неубедительными: применение РЭ микросферами ^{90}Y продлеvalo выживаемость пациентов на 4,6 мес по сравнению с 3,9 мес при системной химиотерапии. К настоящему времени эффективность РЭ значительно возросла.

После введения в печеночную артерию иттриевых стеклянных микросфер соотношение радиации в опухоли и нормальной ткани соста-

вило в среднем 6:1 [14]. Авторы предложили использовать метод в сочетании с внутриартериальным введением ангиотензина для уменьшения попадания частиц в непораженные части печени.

Относительную безопасность РЭ ^{90}Y продемонстрировали S. Marn с соавт. [46]. Небольшие паренхиматозные изменения в печени наблюдались у 9 из 23 больных. Они были максимально выражены к 8 нед, а к 16–24 нед полностью или частично регрессировали. Выраженные изменения во всех сегментах печени наблюдались у 3 пациентов, получивших наивысшую дозу, равную 160 Гр. При этом, однако, наблюдалось лишь небольшое повышение показателей печеночных проб без клинических симптомов. По данным M. Nalesnik и соавт. [50], исследовавших удаленные органы, содержащие ГЦР после РЭ и последующей трансплантации печени, в опухоли определялся некроз с кровоизлияниями, а затем фиброзные изменения. В прилегающей паренхиме наблюдались сходные изменения с образованием фиброзно-цирротических узлов, вызванных не нарушением кровотока, а воздействием радиации.

Первичный рак печени.

W. Lau и соавт. [42] использовали курсы РЭ у 71 больного нерезектабельным ГЦР, в том числе с рецидивом после резекции печени. После первого курса доза на опухоль составила в среднем 225 Гр и всего 52 Гр на нормальную ткань печени. Медиана выживаемости (Вж) пациентов составила 9,4 мес.

J. Geschwind и соавт. [22] при лечении ГЦР с помощью РЭ получили 63% 1-летней Вж у больных стадии Okuda I и 51% Okuda II. По данным R. Salem и соавт. [56], медианы Вж при этих стадиях составили 23 и 11 мес. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) пациентов с ГЦР и сопутствующим циррозом печени стадий A и B по Child-Pugh составила 17,2 и 7,7 мес соответственно [57]. По данным других авторов, медианы Вж больных находятся в пределах 11–22 мес [12, 16, 25, 48, 60].

Сравнительный анализ результатов ХЭПА и РЭ показал, что эффективность обеих методик примерно одинакова, однако РЭ обладает серьезными преимуществами для качества жизни пациентов: хорошей переносимостью, отсутствием необходимости многократных госпитализаций и ангиографических вмешательств [16, 41, 58].

Как уже было сказано, тромбоз воротной вены не является противопоказанием к РЭ. Однако, как и следовало ожидать, результаты лечения таких больных хуже, чем без сосудистой инвазии: медиана Вж составляет 7–10 мес [31, 39, 66].

После РЭ внутривенной холангиокарциномы медиана Вж больных оказалась в пределах 15–22 мес. Основным прогностическим фактором был статус пациента по ECOG: при 0, 1 и 2 стадиях Вж составила 29–32, 6–10 и 1–5 мес соответственно [27, 28, 62].

Метастазы в печень.

По сводным данным литературы [65], введение микросфер 90Y хорошо переносилось больными, имевшими даже субтотальное поражение печени метастазами колоректального рака. Положительный эффект лечения наблюдался у 90% пациентов, а СПЖ составила 13–16 мес. У пациентов с метастазами, рефрактерными к системной химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI, медианы общей Вж после РЭ составляют от 8 до 14,5 мес, а 2-летняя Вж 20–31% [11, 19, 20, 49, 63].

После РЭ нейроэндокринных метастазов уменьшение опухолевых маркеров, симптоматический и рентгенологический ответы наблюдаются у 40–50% больных, СПЖ составляет 30 мес, а 1- и 3-летняя Вж 100% и 57% [35–37, 52]. При лечении метастазов в печень опухолей других локализаций первые результаты РЭ выглядят пока скромно. Так, у больных с метастазами рака молочной железы медианы Вж составляют от 7 до 12 мес, меланомы глаза 10 мес [10, 18, 23, 33].

РЭ в комбинированном лечении.

Имеются сообщения об использовании РЭ в качестве неадьювантной терапии для умень-

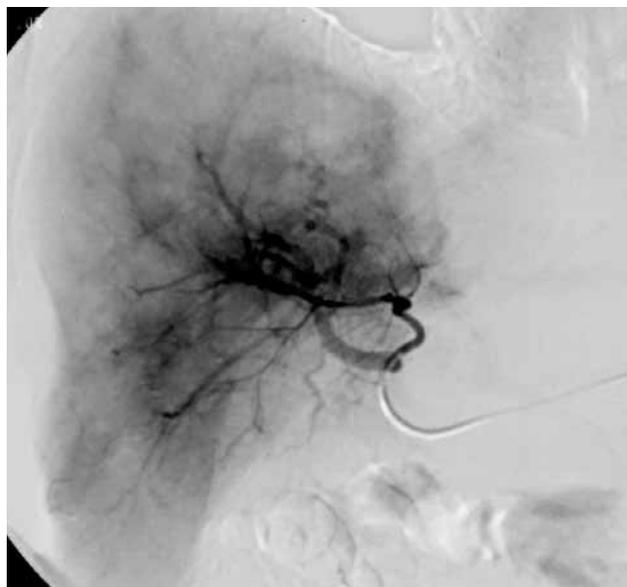
шения опухоли до резектабельных размеров. Резекция печени после успешной РЭ была безопасной и не сопровождалась какими-либо специфическими осложнениями [13, 32]. Отмечен более выраженный, чем после ХЭПА (58% против 31%), «downstaging»-эффект для достижения Миланских критериев трансплантации [29, 44]. Уменьшение после РЭ размеров метастазов до 3 см позволяет успешно выполнить их радиочастотную абляцию [26, 67].

К сожалению, опыт РЭ отечественных исследователей пока очень мал и насчитывает всего 6 наблюдений.

В 2009 г. РЭ стеклянными микросферами, содержащими Y-90, осуществлена нами в РНЦХТ у 4 больных. У 3 из них имел место ГЦР на фоне цирроза, осложненный тромбозом правой ветви воротной вены, и выполнение МХЭПА было противопоказано. Еще у 1 пациента были метастазы колоректального рака в печень. Все процедуры были технически успешны. Дозы облучения опухоли составили 120–150 Гр. Осложнений не было. Частичный ответ наблюдался у двух, стабилизация также у двух больных (рис. 1, 2).

Пациенты прожили от 14 до 32 мес. К началу 2012 г. еще две процедуры РЭ в России были выполнены специалистами РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Стимулом для разработки РЭ с ¹³¹I-липидолом послужило открытие эффекта селективного накопления масляных контрастных препаратов в опухолях печени. Катетер для введения препарата также устанавливают в кабинете ангиографии, после чего пациента переводят в гаммакамеру, где и осуществляют РЭ. Для проверки



А



Б

Рис.1. Ангиограммы больного гепатоцеллюлярным раком.

А — определяются признаки злокачественной опухоли печени в верхних и центральных отделах правой доли печени.
Б — через 4 мес после радиоэмболизации патологическая васкуляризация практически отсутствует, размеры правой доли печени уменьшились. Видны металлические спирали, установленные ранее для перераспределения кровотока.

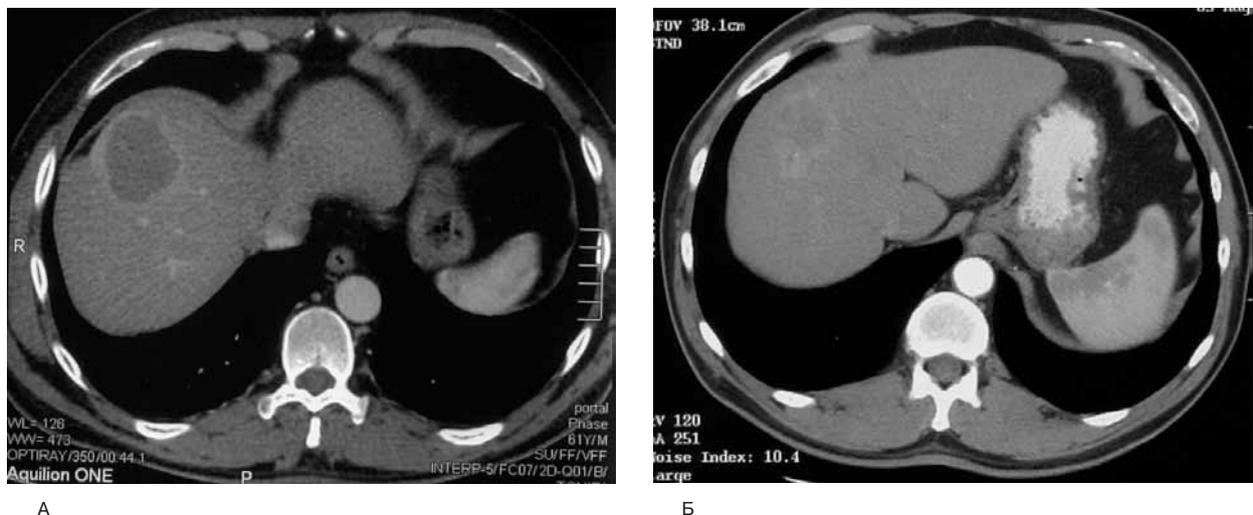


Рис. 2. Компьютерные томограммы больного с метастазами колоректального рака в печень.
 А — определяются признаки, типичные для метастаза колоректального рака.
 Б — через 3 мес после радиоэмболизации наблюдается частичный ответ на лечение.

положения катетера используют передвижной рентгеновский аппарат [40]. К сожалению, технология не предусматривает тщательного контроля и исключения попадания радиоэмболизата в соседние органы. На настоящий момент общее мнение исследователей таково: РЭ ¹³¹I-липидолом менее эффективна и безопасна, чем микросферами ⁹⁰Y [21].

Заключение

Таким образом, данные литературы и первые собственные результаты свидетельствуют о том, что РЭ стеклянными или резиновыми микросферами ⁹⁰Y эффективно замедляет рост злокачественной опухоли печени. Лечение хорошо переносится больными. В отличие от других методов лечения, РЭ выполняется однократно, позволяя существенно сократить число и время госпитализаций. Большой объем опухоли и наличие тромбоза воротной вены не являются противопоказаниями к выполнению процедуры. Отдаленные результаты соответствуют или превышают таковые, полученные при ХЭПА.

Тем не менее, проспективные рандомизированные исследования, посвященные изучению эффективности РЭ, отсутствуют. Метод еще не нашел широкого практического применения и используется лишь в специализированных клиниках. Процедура осуществления РЭ представляется технически сложной и требует тщательного соблюдения мер радиационной безопасности. Существенным ограничением является высокая цена радиоизотопа. При решении этих проблем, а также по мере совершенствования технологии, РЭ может стать одним из наиболее эффективных методов локорегионарного лечения новообразований печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Давыдов М.И. (Ред). Интервенционная радиология в онкологии. СПб.: Фолиант. — 2013. — 560 С.
2. Гранов Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке // *Практ. онкол.* — 2008. — Т. 9. — С. 237-240.
3. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н., Косырев В.Ю. Радиочастотная термоабляция опухолей печени. М.: *Практ. мед.* — 2007. — 192 С.
4. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Попов В.В. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень // *Анн. хирург. гепатол.* — 2010. — Т. 15, № 4. — С. 33-41.
5. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6. — С.119-126.
6. Таразов П.Г., Поликарпов А.А. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении первичного рака печени // *Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского.* — 2010. — Т. 5. — № 2. — С.7-15.
7. Abdelmaksoud M.H.K., Louie J.D., Kothary N., et al. Consolidation of hepatic arterial inflow by embolization of variant hepatic arteries in preparation for yttrium-90 radioembolization // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1364-1371.
8. Ariel I.M., Pack G.T. Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy // *Cancer (Philad.)*. — 1967. — Vol. 20. — P. 793-804.
9. Atassi B., Bangash A.K., Lewandowski R.J., et al. Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 691-697.
10. Bangash A.K., Atassi B., Kaklamani V., et al. ⁹⁰Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: Toxicity, imaging response, survival // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 621-628.
11. Bester L., Meteling B., Pocock N., et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: Comparative retrospective cohort study of survival outcomes

- and adverse events in salvage patients // *Ibid.* — 2012. — Vol. 23. — P. 96–105.
12. Bilbao J.I., Garrastachu P., Herráiz M.J., et al. Safety and efficacy assessment of flow redistribution by occlusion of intrahepatic vessels prior to radioembolization in the treatment of liver tumors // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2010. — Vol. 33. — P. 523–531.
 13. Brown R.E., Bower M.R., Metzger T.L., et al. Hepatectomy after hepatic arterial therapy with either yttrium-90 or drug-eluting bead chemotherapy: Is it safe? // *Hepatic Pancreatic Biliary.* — 2011. — Vol. 13. — P. 91–95.
 14. Burton M.A., Gray B.N., Klemp P.F., et al. Selective internal radiation therapy: Distribution of radiation in the liver // *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 25. — P. 1487–1491.
 15. Buscombe J.R. Interventional nuclear medicine in hepatocellular carcinoma and other tumors // *Nucl. Med. Commun.* — 2002. — Vol. 23. — P. 837–841.
 16. Carr B.I., Kondragunta Y., Bush S.C., Branch R.A. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma // *Cancer (Philad.)*. — 2010. — Vol. 116. — P. 1305–1314.
 17. Cianni R., Urigo C., Notarianni E., et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2009. — Vol. 32. — P. 1179–1186.
 18. Cianni R., Pelle G., Notarianni E., et al. Radioembolisation with 90Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer // *Europ. Radiol.* — 2013. — Vol. 23. — P. 182–189.
 19. Cosimelli M., Golfieri R., Cagol P.P., et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases // *Brit. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 103. — P. 324–331.
 20. Evans K.A., Richardson M.G., Pavlakis N., et al. Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 1521–1526.
 21. Garin E. Radioembolisation of hepatocellular carcinoma patients using ⁹⁰Y-labelled microspheres: Towards a diffusion of the technique? // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38. — P. 2114–2116.
 22. Geschwind J.F., Salem R., Carr B.I., et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127, Suppl. 1. — P. 194–205.
 23. Gonsalves C.F., Eschelmann D.J., Sullivan K.L., et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastases of uveal melanoma: A single-institution experience // *Amer. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 196. — P. 468–473.
 24. Herba M.J., Thirlwell M.P. Radioembolization of hepatic metastases // *Semin. Oncol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 154–159.
 25. Hilgard P., Hamami M., El Fouli A., et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 1741–1749.
 26. Hoffmann R.-T., Jakobs T.F., Kubisch C.H., et al. Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with yttrium 90 microspheres in metastatic liver disease — is it feasible? // *Europ. J. Radiol.* — 2010. — Vol. 74. — P. 199–205.
 27. Hoffmann R.-T., Paprottka P.M., Schön A., et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Factors associated with prolonged survival // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 105–116.
 28. Ibrahim S.M., Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: Results from a pilot study // *Cancer (Philad.)*. — 2008. — Vol. 113. — P. 2119–2128.
 29. Ibrahim S.M., Kulik L., Baker T., et al. Treating and downstaging hepatocellular carcinoma in the caudate lobe with yttrium-90 radioembolization // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1094–1101.
 30. Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S., Bagshaw M.A. Radiation hepatitis // *Amer. J. Roentgenol.* — 1965. — Vol. 93. — P. 200–208.
 31. Inarrairaqui M., Thurston K.G., Bilbao J.T., et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 1205–1212.
 32. Inarrairaqui M., Pardo F., Bilbao J.T., et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma // *Europ. J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 38. — P. 594–601.
 33. Jakobs T.F., Hoffmann R.T., Fisher T., et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 683–690.
 34. Jakobs T.F., Saleem S., Atassi B., et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with ⁹⁰Yttrium microspheres // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 2556–2563.
 35. Kalinowski M., Dressler M., König A., et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: A prospective single center study // *Digestion.* — 2009. — Vol. 79. — P. 137–142.
 36. Kennedy A., Coldwell D., Sangro B., et al. Integrating radioembolization into the treatment paradigm for metastatic neuroendocrine tumors in the liver // *Amer. J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 393–398.
 37. King J., Quinn R., Glenn D.M., et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases // *Cancer (Philad.)*. — 2008. — Vol. 113. — P. 921–929.
 38. Konda A., Savin M.A., Cappell M.S., Duffy M.C. Radiation microsphere-induced GI ulcers after selective internal radiation therapy for hepatic tumors: An underrecognized clinical entity // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 561–567.
 39. Kulik L.M., Carr B.I., Mulcahy M.F., et al. Safety and efficacy of ⁹⁰Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47. — P. 71–81.
 40. Lambert B., Praet M., Vanlangenhove P., et al. Radio-labeled lipiodol therapy for hepatocellular carcinoma in patients awaiting liver transplantation: Pathology of the explant livers and clinical outcome // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 2005. — Vol. 20. — P. 209–214.

41. Lance C., McLennan G., Obuchowski N., et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1697–1705.
42. Lau W.Y., Ho S., Leung T.W., et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90Yttrium microspheres // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 40. — P. 583–592.
43. Lewandowski R.J., Sato K.T., Atassi B., et al. Radioembolization with 90Y microspheres: Angiographic and technical considerations. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 571–592.
44. Lewandowski R.J., Kulik L.M., Riaz A., et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: Chemoembolization versus radioembolization // *Amer. J. Transplant.* — 2009. — Vol. 9. — P. 1920–1928.
45. Lewandowski R.J., Geschwind J.F., Liapi E., Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: Rationale and overview // *Radiology.* — 2011. — Vol. 259. — P. 641–657.
46. Marn C.S., Andrews J.C., Francis I.R., et al. Hepatic parenchymal changes after intraarterial Y-90 therapy: CT findings // *Ibid.* — 1993. — Vol. 187. — P. 125–128.
47. Mascarenhas N., Ryu R.K., Salem R. Hepatic radioembolization complicated by abscess // *Semin. Intervent. Radiol.* — 2011. — Vol. 28. — P. 222–225.
48. Memon K., Kulik L., Lewandowski R.J., et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Impact of liver function on systemic treatment options at disease progression // *J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 58. — P. 73–80.
49. Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., Ibrahim S.M., et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres // *Cancer (Philad.)*. — 2009. — Vol. 115. — P. 1849–1858.
50. Nalesnik M.A., Federle M., Buck D., et al. Hepatobiliary effects of 90 yttrium microsphere therapy for unresectable hepatocellular carcinoma // *Hum. Pathol.* — 2009. — Vol. 40. — P. 125–134.
51. Naymagon S., Warner R.R.P., Patel K., et al. Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: An institutional experience and review of the literature // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2450–2458.
52. Paprottka P.M., Hoffmann R.-T., Haug A., et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 334–342.
53. Phillips R., Murikami K. Primary neoplasms of the liver: Results of radiation therapy // *Cancer (Philad.)*. — 1960. — Vol. 13. — P. 714–720.
54. Piana P.M., Gonsalves C.F., Sato T., et al. Toxicities after radioembolization with yttrium-90 SIR spheres: Incidence and contributing risk factors at a single center // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1373–1379.
55. Powerski M.J., Scheurig-Muenkel C., Banzen J., et al. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: A survey among interventional centers in Europe // *Europ. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — P. e804–e811.
56. Salem R., Thurston K.G., Carr B.I., et al. Yttrium-90 microspheres: Radiation therapy for unresectable liver cancer // *J. Vasc. Intervent. Radiol.* — 2002. — Vol. 13, No. 9, Pt. 2. — P. 223–229.
57. Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P.52–64.
58. Salem R., Lewandowski R.J., Kulik L., et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 497–507.
59. Sangro B., Gil-Alzugaray B., Rodriguez J., et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors // *Cancer (Philad.)*. — 2008. — Vol. 112. — P. 1538–1546.
60. Sangro B., Carpanese L., Cianni R., et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A European evaluation // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54. — P. 868–878.
61. Sato K.T., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: Radioembolization with 90Y microspheres — safety, efficacy, and survival // *Radiology.* — 2008. — Vol. 247. — P. 507–515.
62. Saxena A., Bester L., Chua T.C., et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A preliminary assessment of this novel treatment option // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 484–491.
63. Seidensticker R., Denecke T., Kraus P., et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver dominant colorectal metastases // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1066–1073.
64. Seidensticker R., Seidensticker M., Damm R., et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using 90Y-microspheres: Sequential lobar versus whole liver approach // *Ibid.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1109–1118.
65. Stubbs R.S., Wickremesekera S.K. Selective internal radiation therapy (SIRT): A new modality for treating patients with colorectal liver metastases (review) // *Hepatic Pancreatic Biliary.* — 2004. — Vol. 6. — P. 133–139.
66. Tsai A.L., Burke C.T., Kennedy A.S., et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 1377–1384.
67. Wasan H., Kennedy A., Coldwell D., et al. Integrating radioembolization with chemotherapy in the treatment paradigm for unresectable colorectal liver metastases // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 293–301.

Поступила в редакцию 05.07.2013

А.А. Лебединец, М.И. Школьник

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре рассмотрены консервативные методы лечения недержания мочи, возникающего после радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, недержание мочи, консервативная терапия.

Список сокращений

БОС — биологическая обратная связь
ВАШ — визуально — аналоговая шкала
ДУС — дистальный уретральный сфинктер
НМ — недержание мочи
ПРИ — пальцевое ректальное исследование
ПСА — простатспецифический антиген
ПУС — проксимальный уретральный сфинктер
РПЖ — рак предстательной железы
РПЭ — радикальная простатэктомия
СНМП — синдром нижних мочевых путей
ТМТД — тренировка мышц тазового дна
ЭД — эректильная дисфункция
ЭС — электростимуляция

Рак предстательной железы (РПЖ) — является важной социальной и медицинской проблемой [1]. После рака лёгких он занимает 2 место в структуре онкологических заболеваний в мире и 3 место по уровню смертности от рака в развитых странах. Ежегодно регистрируется более 600 тыс. новых случаев РПЖ [45]. Благодаря скринингу простатспецифического антигена (ПСА) и ранней диагностике у 90% всех заболевших в США диагностируется локализованная форма рака с 5-летней относительной выживаемостью, достигающей 100%. По данным Globocan от 2008г. РПЖ в России занимает 2 место в структуре онкологических заболеваний [14]. В 2012 г. в России выявлено порядка 25000 новых случаев РПЖ. Из них на локализованный рак I–II ст. приходится 44,8% [4]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) сегодня является одним из наиболее распространенных методов лечения больных с локализованными формами рака предстательной железы (РПЖ) [2]. В настоящее время РПЭ — это единственный метод лечения локализованного РПЖ, который даёт преимущество в раковоспецифической выжива-

емости по сравнению с выжидательной тактикой [24]. Если в США в 2001 г. было выполнено порядка 80000 РПЭ, то в 2009 г. уже 158000 таких операций [20, 44]. К наиболее частым осложнениям, развивающимся в позднем послеоперационном периоде, относятся эректильная дисфункция (ЭД) и недержание мочи (НМ), тотальное или частичное [46]. Если на возможное отсутствие потенции в послеоперационном периоде соглашаются более 80% пациентов, то перспективу недержания мочи каждый пациент воспринимает со страхом [3]. Несмотря на то, что частота этих осложнений уменьшается в течение 3–6 мес. после операции, у определённого числа пациентов ЭД и НМ носят постоянный характер [5]. Если после разработки анатомичной нервосберегающей простатэктомии Walsh'a количество пациентов, страдающих ЭД снизилось, то процент пациентов с недержанием мочи всё же остаётся высоким [5].

Механизм удержания мочи у мужчин, патофизиология НМ

В процессе удержания мочи у мужчин принимают участие 2 сфинктера — проксимальный уретральный сфинктер (ПУС, препростатический сфинктер) и дистальный уретральный сфинктер (ДУС). ПУС представляет собой гладкомышечные волокна, охватывающие простатический отдел уретры от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка. ДУС охватывает простатический отдел уретры ниже семенного бугорка до мембранозной части уретры. ДУС в свою очередь состоит из рабдомиосфинктера (внутренних поперечнополосатых и гладкомышечных волокон) и наружной парауретральной поперечнополосатой мышцы. Иннервация ПУС осуществляется автономными парасимпатическими волокнами тазового нерва (сакральный отдел парасимпатической нервной системы, III–V крестцовые сегменты спинного мозга). ПУС удаляется во время РПЭ, оставляя единственным механизмом удержания ДУС. Рабдосфинктер — это концентрическая мышечная структура, состоящая из продольных гладких мышечных волокон

и медленных тонических поперечнополосатых мышечных волокон (I типа), способных поддерживать тонус покоя [19, 25]. Рабдосфинктер окружен фасциальным каркасом и поддерживается снизу мышечно — фасциальной пластинкой, которая соединяется со средней линией шва, являющейся точкой фиксации *m.rectourethralis* [8]. Выше фасциальный каркас рабдосфинктера соединяется с пубо-простатическими связками [51]. Вероятнее всего, дорзальная и вентральная поддержка необходима для адекватного функционирования сфинктера. Поперечнополосатые волокна наружной парауретральной мышцы (комплекс *m.levator ani*), с другой стороны, относятся к быстросократимым мышечным волокнам (II типа) [19]. При внезапном повышении внутрибрюшного давления эти волокна способны быстро и интенсивно сокращаться, что обеспечивает удержание мочи [29]. Иннервация ДУС досконально изучена, однако некоторые детали остаются предметом противоречий среди анатомов. Единым мнением является то, что ДУС иннервируется, как через автономную (посредством тазового нерва), так и соматическую нервную систему (посредством срамного нерва). Внутренняя гладкая мышца проксимальной уретры получает парасимпатическую иннервацию от ветвей тазового нерва из нижнего гипогастриального сплетения [19, 26]. Несмотря на то, что после РПЭ могут существовать, как сфинктерная дисфункция, так и дисфункция мочевого пузыря, большинство исследователей сходятся во мнении, что основной вклад в стрессовое недержание мочи приносит нарушение функции ДУС [21]. В серии исследований частота дисфункции уретрального сфинктера находилась в интервале 88–98,5% и сочеталась с гиперактивностью детрузора или нарушением синергии мочевого пузыря в 26–46%. С другой стороны пузырная дисфункция присутствовала у 34–45% пациентов, но была единственной причиной недержания лишь в 1,5–4% случаев. В сочетании с дисфункцией сфинктера дисфункция мочевого пузыря не всегда может быть клинически значима. М. Ficazzola и V. Nitti [15] обнаружили, что из 46% пациентов, имеющих дисфункцию мочевого пузыря, недержание при уродинамическом исследовании определялось лишь в 27% случаев — у подавляющего большинства причина недержания кроется в сфинктерной дисфункции. А. Groutz и соавт. [21] обнаружили пузырную дисфункцию у 33% пациентов, но доказали, что главной причиной недержания она является у 7,25%. Важную роль в развитии инконтиненции после РПЭ могут играть стриктуры цистоуретроанастомоза, снижающие скорость потока и увеличивающие объём остаточной мочи. Частота возникновения стриктур 16–33% [50].

Заболеваемость

По своей сути НМ — любая неконтролируемая потеря мочи. Публикуемые данные исследований по степени НМ и количеству пациентов, страдающих инконтиненцией сильно варьируют [9, 56]. В связи с большим разбросом получаемых данных, стали применяться валидизированные опросники для пациентов, позволяющие стандартизировать определяемую потерю мочи, облегчить проведение многоцентровых исследований, а также оценивать влияние НМ на качество жизни пациентов. В 1993 г. Американским хирургическим колледжем совместно с Комиссией по раку было проведено исследование, в котором были опрошены 2122 пациента, перенёвших РПЭ в 484 учреждениях в 1990 г. [42]. О полном удержании сообщили 58%, 23% пациентов сообщили о периодических случайных эпизодах недержания, без необходимости использования прокладок, 11,2% использовали 2 или меньше прокладок в день, 4% более 2 прокладок, а 3,6% страдали тотальным недержанием. F. Fowler и соавт. [18] по данным опросов пациентов из выборки Medicare получили ещё менее обнадеживающие результаты. У пациентов старше 65 лет, опрошенных по почте, телефону или при личной консультации, более 30% сообщили о необходимости использования прокладок или пенальных зажимов, более 40% заявили о подкапывании мочи при кашле, физической нагрузке или переполнении мочевого пузыря, 23% сообщили о ежедневной потере нескольких капель мочи. 6% пациентов перенесли оперативное вмешательство для восстановления континенции. Таким образом, это ещё раз подтверждает различия в оценке степени НМ лечащими врачами и непосредственно самими пациентами.

Восстановление удержания мочи после РПЭ

Хотя, непосредственно после РПЭ инконтиненцией страдает большинство пациентов, чаще всего — это переходное состояние и с течением времени качество удержания прогрессивно улучшается. Многие исследования свидетельствуют о том, что удержание прогрессивно улучшается в течение 1 года после РПЭ. Н. Lerog и L. Kaci [33] на основе объективных и субъективных показателей сделали вывод, что у части пациентов небольшие улучшения могут наступить в интервале 12–24 мес. после РПЭ. Стоит отметить, что в этом исследовании не оценивался вес прокладок и улучшения в этом интервале могли быть связаны с привыканием пациента к вышеуказанной проблеме и меньшей акцентуацией внимания на ней. А. Smither и соавт. [49] объективно

оценили динамику восстановления удержания после РПЭ на основании проводимых 1-часовых pad-тестов и сделали вывод, что прогрессивное улучшение продолжается в течение 18 недель после операции с последующим формированием «плато восстановления». Таким образом, было доказано, что большинство пациентов начинают удерживать мочу в течение 18 недель после операции, в то же время нормализация континенции после этого срока или не происходит или занимает крайне длительный срок.

Факторы риска

Существуют доказательства, что с возрастом происходит атрофия рабдосфинктера и дегенерация нервных волокон [8, 11]. Множество исследований доказали, что возраст пациента является фактором риска развития НМ после РПЭ [10, 13, 50]. М. Steiner и соавт. [52] не обнаружили корреляции между возрастом и риском инконтиненции, но стоит отметить, что из 593 пациентов в их исследовании 21 был старше 70 лет. W. Catalona и соавт. [10] показали, что континенция восстановилась в 92% случаев после РПЭ (1,223 из 1,325) и была связана с относительно молодым возрастом пациентов. ($p < 0,0001$). В большинстве крупных исследований не было найдено корреляции между стадией заболевания и уровнем континенции [10, 13]. Авторы нескольких исследований утверждают, что опыт хирурга и хирургическая техника являются важными факторами, влияющими на послеоперационное удержание мочи [13, 26]. Также они указывают на то, что с совершенствованием техники проведения РПЭ снижается процент данного осложнения и ускоряются темпы восстановления удержания [13, 26]. К группе высокого риска НМ относятся пациенты, которым перед РПЭ проводилась ДЛТ. После выполнения сальважной простатэктомии 57–64% пациентов не удерживают мочу [54]. Пациенты, перенёвшие травму органов таза, а также имеющие в анамнезе оперативные вмешательства, предшествующие РПЭ, относятся к группе высокого риска НМ.

Обследование мужчин с недержанием мочи после РПЭ

Несмотря на то, что выполнение РПЭ значительно улучшает скорость потока и снижает влияние синдрома нижних мочевых путей (СНМП), НМ может серьёзно отразиться на качестве жизни после операции [34, 38]. Для объективизации СНМП у мужчин применяются различные методы. Наиболее часто используются: шкала Американской Урологической Ассоциации AUA-7,

опросник IPSS (International Prostate Symptom Score), анкета ICIQMLUTS (International Consultation on Incontinence Questionnaire Male Lower Urinary Tract Symptoms) (как часть модуля ICIQ). Некоторые исследователи показали, что для определения причины НМ после РПЭ не всегда достаточно анамнестических данных и отдали предпочтение уродинамическим методам тестирования [59]. При физикальном осмотре следует оценить тонус анального сфинктера посредством пальцевого ректального исследования (ПРИ), а также оценить степень чувствительности промежности с определением анального рефлекса. Пациентам, страдающим инконтиненцией после РПЭ, необходимо выполнение кашлевой пробы и теста Вальсальвы для диагностики стрессового недержания мочи. В связи с тем, что СНМП, в том числе и подтекание мочи, часто ассоциированы с наличием инфекционного процесса в мочевыводящих путях рекомендуются включать в алгоритм первичного обследования пациента общий анализ мочи, а также посев мочи на флору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [47].

Алгоритм первичного обследования пациентов с НМ после РПЭ

(основан на данных «Руководства по лечению инконтиненции ЕАоУ» 2013г.) [36]

1. Общий осмотр. Разделение пациентов на группы:
 - Осложнённая форма НМ (боль, гематурия, рецидивирующая инфекция, предшествующая неэффективная операция по поводу НМ, тотальное НМ, СНМП, наличие в анамнезе курса лучевой терапии органов таза.
 - Неосложнённая форма недержания мочи.
2. Сбор анамнеза заболевания должен включать вопросы о наличии эпизодов недержания до операции, о ранее существующих неврологических проблемах, предшествующих операциях на органах малого таза и лучевой терапии, о потреблении продуктов, провоцирующих поллакиурию (кофеинсодержащие продукты, напитки, алкоголь).
3. Анализ симптомов заболевания и их оценка с помощью шкал и методов (опросник ICIQ-SF, IPSS, 3 дн. дневник мочеиспускания, содержащий информацию о частоте, объёме мочеотделения, потерях мочи, прокладочный тест, ВАШ).
4. Объективное обследование: осмотр области живота, половых органов, ПРИ, неврологический осмотр.
5. Выполнение кашлевой пробы и теста Вальсальвы.

6. Оценка функции мышц тазового дна с оценкой степени тонуса анального сфинктера. При наличии технической возможности — выполнение перинеометрии, электромиографии мышц промежности.

7. Определение объема остаточной мочи после мочеиспускания.

8. Анализ мочи, микробиологический анализ мочи. В случае выявления инфекции — антибактериальное лечение, после курса лечения — повторный анализ.

9. Визуализация мочевыводящих путей (уретроцистография, уретроцистоскопия) при наличии подозрений на наличие стриктуры уретры, цистоуретроанастомоза, значительном увеличении объема остаточной мочи, осложнённых формах НМ.

Лечение

На сегодняшний день основными методами консервативного нефармакологического лечения НМ у пациентов после РПЭ являются: поведенческая терапия; тренировка мышц тазового дна (ТМТД); электростимуляция (ЭС); использование методик биологической обратной связи (БОС); магнитотерапия. Перечисленные варианты могут применяться как самостоятельно, так и в различных комбинациях. В связи с тем, что целью данного обзора является анализ эффективности консервативных нефармакологических методов лечения, методики фармакологической поддержки и оперативные методы лечения не рассматриваются.

Поведенческая терапия

Поведенческая терапия включает в себя поддерживающую терапию, изменение образа жизни и диеты, использование ТМТД и тренировок для подавления ургентного и стрессового НМ, психосоциальную поддержку и обучение пациентов [28, 41].

Поддерживающая терапия

Ещё до начала активного лечения НМ использование поддерживающей терапии может значительно улучшить качество жизни пациентов, страдающих НМ. Задача врача — информировать пациента о видах абсорбирующих изделий, а также помочь с выбором размера и степени впитывания. Как правило, этого достаточно для того, чтобы восстановить у пациента чувство защищённости. Для восстановления социальной активности пациенту можно рекомендовать использование пенального зажима [36].

Диета и изменение образа жизни

Для уменьшения проявлений НМ пациенту следует отказаться от использования раздражителей: табачные изделия, кислые и пряные продукты питания, алкогольные и кофеинсодержащие напитки [36]. Не менее важно адекватное потребление жидкости. Мужчины, страдающие НМ после РПЭ, для уменьшения количества подтекающей мочи часто ограничивают потребление жидкости. Тем не менее, это ограничение может ещё сильнее усугубить проблему за счёт дегидратации и снижения рН мочи.

Тренировка мышц тазового дна

Эффективность ТМТД в лечении стрессового и смешанных форм НМ у женщин доказана множеством многоцентровых высококачественных рандомизированных исследований [7]. Интерполяция этих знаний на проблему НМ у мужчин после РПЭ позволяет сделать вывод о целесообразности ТМТД у мужчин. Большинство мышечных групп содержат равное количество быстрых и медленных волокон, имеющих различные метаболические характеристики. Повреждения мышечных волокон тазового дна при травмах или оперативных вмешательствах связано с их денервацией, а соответственно и атрофией денервированных волокон. Однако, жизнеспособные нервные волокна способны стимулировать реиннервацию и в этом случае оригинальные быстросократимые волокна будут трансформироваться в медленносократимые, что, в конечном итоге, повлияет на функциональную целостность тазового дна [48]. В отличие от нервов мышцы имеют высокий потенциал к регенерации, важную роль в этом процессе играют специальные упражнения [53]. Существует множество более или менее эффективных схем по укреплению мышц тазовой диафрагмы, но на сегодняшний день единого стандарта нет [23]. Основопологающим является то, что программа обучения ТМТД должна сочетать в себе 3 основных принципа: перегрузки, специфичности и обратимости [32]. Принцип перегрузки подразумевает работу целевой мышцы с интенсивностью, превосходящей обычную. Это способствует увеличению количества и размера митохондрий, увеличивает активность аэробных и анаэробных ферментов, количество внутримышечного гликогена, а также увеличивает количество и площадь поверхности капилляров [27]. M. Verelst и G. Leivseth [57] показали, что максимальная эффективность цикла упражнения достигается при появлении мышечной усталости — невозможности мышечного сокращения. Важно, чтобы пациент регулярно занимался ТМТД. Принцип обратимости:

достигнутый эффект от ТМТД утрачивается при отсутствии включения упражнений в повседневную жизнь [22]. Принцип специфичности подразумевает выполнение упражнений наиболее приближенных к физиологическим мышечным сокращениям. Применительно к ТМТД таковыми являются упражнения Кегеля, направленные исключительно на укрепление тазовой диафрагмы [30, 31].

Упражнения Кегеля

Для правильного выполнения упражнений пациенту объясняются способы по идентификации целевых мышц. Могут быть предложены 2 варианта. Во время мочеиспускания сидя пациент должен прервать струю мочи. В случае успеха — используются целевые мышцы тазового дна. Пациенту предлагается представить ситуацию, когда во время сильного позыва на дефекацию он произвольно сжимает анальный сфинктер. Во время первичного обучения для контроля за правильностью использования целевых мышц может быть использовано ПРИ с оценкой интенсивности сокращения сфинктера и напряжения мышц промежности [6].

Электростимуляция

На сегодняшний день не существует однозначной биофизической трактовки воздействия электрического тока применительно к проблеме НМ. Цель ЭС в первую очередь зависит от ведущей причины инконтиненции и мишенью стимуляции могут являться мышцы тазового дна — для их укрепления, детрузор — для снижения явлений гиперактивности, а также периферическая нервная система. Сложности в выборе метода ЭС создаёт множество возможных сочетаний параметров стимуляции — типа, частоты, формы волны, интенсивности, вариантов размещения электродов. Не существует единых рекомендаций по использованию оборудования и протоколов по проведению ЭС. Ещё одной причиной, препятствующей стандартизации ЭС, является путаница в терминологии. В своих исследованиях авторы могут описывать ЭС на основании вида тока (интерференционная терапия, диадинамотерапия и т.д.), на основании структур-мишеней (нервномышечная электростимуляция, электростимуляция мышц тазового дна), на основании силы тока (низкоинтенсивная, высокоинтенсивная стимуляция), на основании предполагаемого механизма действия (нейромодуляция). Таким образом, в связи с тем, что основной причиной инконтиненции после РПЭ является сфинктерная дисфункция (стрессовое недержание), ЭС должна быть направлена

на усиление сократительной способности мышц тазового дна [12]. ЭС может быть использована в качестве самостоятельной терапии, в качестве терапии второй линии в случае неэффективности других консервативных методов лечения или в комбинации с ТМТД и методиками БОС [60]. По данным некоторых авторов, ЭС может быть эффективной в том случае, когда пациенты при обучении ТМТД не могут идентифицировать целевые мышцы тазового дна и правильно их сокращать [7]. Обычно для ЭС у мужчин после РПЭ применяются компактные стимулирующие приборы с возможностью домашнего использования. Для стимуляции одинаково безопасно могут применяться как ректальные так и поверхностные электроды [61]. Следует отметить, что многие мужчины отказываются от ЭС ректальным электродом в связи с болезненным введением, чувством дискомфорта, психологическим неудобством, наличием геморроидальных узлов или анальной трещины. Применение поверхностных электродов — неинвазивная методика, лишенная этих недостатков. Электроды могут располагаться в периаанальной области, в проекции дорзального нерва полового члена, на дерматоме S3, надлобковой области [58].

Биологическая обратная связь (БОС, biofeedback)

Хотя мочеиспускание и является автоматическим рефлекторным актом, на него оказывают влияние вышележащие отделы головного мозга, включая кору больших полушарий. Эти влияния носят преимущественно тормозный характер, обеспечивающий осуществление акта мочеиспускания только в надлежащих условиях окружающей обстановки, учитывающих прежде всего социальные факторы. Согласно определению Американской Ассоциации Прикладной Психологии и Биологической Обратной Связи (ААРВ) — БОС является нефармакологическим методом лечения с использованием специальной аппаратуры для регистрации, усиления и «обратного возврата» пациенту физиологической информации. Основной задачей метода является обучение саморегуляции, обратная связь облегчает процесс обучения физиологическому контролю. Оборудование делает доступной для пациента информацию, в обычных условиях им не воспринимаемую [55]. Цель БОС, применительно к проблеме НМ после РПЭ — более точно идентифицировать мышцы тазового дна, научить контролировать напряжение мышц тазового дна при внезапном повышении интраабдоминального давления [39]. БОС может использоваться для оценки первоначального состояния мышц тазового дна до начала лечения, а также

для оценки его эффективности. Учитывая, что произвольные сокращения наружного анального и наружного уретрального сфинктеров приводят к рефлекторному торможению сократительной активности детрузора, представляя так называемые анально-детрузорный и уретрально-детрузорный рефлексы, становится понятной высокая эффективность БОС-терапии у урологических больных. Существует несколько вариантов БОС при инконтиненции: ПРИ с вербальной обратной связью; Манометрический контроль для оценки давления, создаваемого сокращением *m.sphincter ani externus* во время напряжения мышц тазового дна; Электромиографическое измерение потенциала действия мышц тазового дна, а при наличии дополнительных аппаратных каналов — мышц передней брюшной стенки. Многие электромиографические БОС приборы могут «возвращать» данные в виде визуального и \или аудиоряда; Комбинация манометрического и электромиографического методов. Наиболее часто для БОС терапии применяются электромиографические аппараты БОС с поверхностными электродами [35].

Эффективность консервативной терапии

В исследовании М. Filocamo и соавт. [16] 300 пациентов, перенёвших РПЭ, после удаления уретрального катетера были разделены на 2 группы по 150 человек. Пациенты первой группы прошли обучение методике ТМТД по системе Кегеля, пациенты второй группы составляли группу контроля. Степень удержания оценивалась на основании 1 и 24 часового рад-тестов и опросника ICS-male. В исследовательской группе 19% (29 человек) удерживали мочу через 1 мес., а 94,6% (146 человек) через 6 мес. В контрольной группе через 1 мес. — 8% (12 человек), через 6 мес. — 65% (97 человек) ($p < 0,001$). Таким образом, после РПЭ ранняя программа реабилитации, включающая ТМТД, значительно уменьшает время восстановления удержания мочи.

М. Van Kampen и соавт. [56] в двойном слепом рандомизированном исследовании доказали, что ТМТД значительно улучшает удержание мочи у пациентов после РПЭ. 102 пациента разделены на 2 группы: исследовательская — 50 человек, контрольная — 52 человека. Пациенты первой группы получали лечение, заключающееся в ТМТД, а некоторые из пациентов в дополнение ЭС и БОС-терапию. Пациенты контрольной группы получали плацебо-терапию — еженедельные сеансы ложной интерференцтерапии посредством поверхностных электродов на ягодичную область и переднюю брюшную стенку. В исследовательской группе лечение проводи-

лось до момента прекращения инконтиненции, но не более 1 года. Оценка степени излеченности определялась объективно по 1-часовому и 24-часовому рад-тестам, субъективно по ВАШ. Пациенты в группе ТМТД показали значительное снижение длительности ($p = 0,0001$) и степени ($p = 0,0010$) инконтиненции по сравнению с контрольной группой. В исследовательской группе через 3 мес. мочу начали удерживать 88% пациентов, в то время как в контрольной 56%. Через 1 год разница между группами составила 14%.

Ф. Manassero и соавт. [37] провели проспективное исследование в которое были включены 107 пациентов, перенёвших РПЭ с сохранением шейки мочевого пузыря. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольную и исследовательскую. Пациенты исследовательской группы обучались ТМТД двумя урологами через 7 дней после удаления уретрального катетера, лечение проводилось до появления континенции, но не более 1 года. Для оценки удержания использовался 24-часовой рад-тест, ВАШ и 1 вопрос из опросника по оценке качества жизни. Результаты анализировались сразу после удаления катетера, на 1, 3, 6 и 12 мес. На протяжении всего исследования число пациентов, не удерживающих мочу, было значительно выше в контрольной группе. Через 1 мес. не удерживали 97,5% vs. 83,3%; $p = 0,04$, через 3 мес. 77,5% vs. 53,7%; $p = 0,03$, через 6 мес. 60% vs. 33,3%; $p = 0,01$, через 12 мес. 52,5% vs. 16,6%; $p < 0,01$. Значимая разница в пользу исследовательской группы наблюдалась по данным ВАШ и опросника качества жизни.

К. Moore и соавт. [40] сравнили 63 пациентов контрольной группы, получивших письменные и устные инструкции для ТМТД с исследовательской группой физиотерапевтического лечения посредством ЭС. Результаты оценивали по рад-тестам, количеству используемых прокладок и опроснику качества жизни. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было, хотя улучшение удержания мочи наблюдалось во всех группах. Авторы сделали вывод, что ЭС обоснована при ургентном недержании мочи, применение же её при стрессовом недержании требует более серьёзной доказательной базы.

Д. Floratos и соавт. [17] сравнили 2 группы пациентов, перенёвших РПЭ. Пациенты исследовательской группы (28 человек) сразу после удаления уретрального катетера получили 15 сеансов электромиографической БОС-терапии (3 раза в неделю по 30 мин.), пациенты контрольной группы (14 человек) получали БОС-терапию посредством ПРИ с вербальным контролем. Оценка эффективности лечения про-

водилась сразу после удаления катетера, на 1, 2, 3 и 6 мес. и включала 1-часовой rad-тест и опросник по количеству используемых прокладок в день и количеству эпизодов недержания. Во всех обозначенных временных интервалах пациенты контрольной группы показали более высокий уровень удержания, впрочем, статистически значимой разницы между группами выявлено не было. По объективным данным на момент окончания исследования мочу удерживал 91% пациентов, субъективно — 95%. Авторами был сделан вывод, что электромиографическая и вербальная БОС — терапия достаточно эффективные методы для лечения инконтиненции у пациентов после РПЭ.

В исследовании Т. Уокоуата и соавт. [62] рассмотрены 3 группы пациентов по 12 человек в каждой. Пациенты 1 группы получали ЭС анальным электродом, 20Hz 300мкс импульсами с квадратной формой волны дважды в день по 15 мин. в течение 1 мес. Во второй группе пациенты получали экстракорпоральную магнитную терапию с использованием системы Neoscontrol. Проводились 20 мин. сеансы дважды в неделю в течение 2 мес. Пациенты контрольной группы получали рекомендации по ТМТД. Для оценки эффективности лечения применялись 24-часовой rad-тест, дневник мочеиспускания, и опросник для оценки качества жизни через 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели после удаления уретрального катетера. По результатам исследования количество удерживающих мочу пациентов в 1 и 2 группах через 1 и 3 мес. было статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Спустя 6 мес. после операции средняя потеря мочи в прокладку за 24 ч. составила менее 10 г. во всех группах. Качество жизни снизилось после РПЭ, но, с течением времени, начало улучшаться во всех группах. Таким образом, авторы делают вывод, что ЭС и магнитотерапия тазового дна могут быть рекомендованы пациентам после РПЭ, которые хотят быстро восстановить континенцию.

Заключение

НМ является наиболее тяжелым послеоперационным осложнением у пациентов, перенёсших радикальные вмешательства на предстательной железе. Мужчины, страдающие инконтиненцией, ежедневно сталкиваются с чувством стыда и неловкости, часто становятся депрессивны, им приходится менять привычный уклад жизни. НМ является наиболее значимым барьером для достижения качества жизни, которое было у пациентов до РПЭ. Тщательный отбор пациентов и совершенствование хирургической техники способны уменьшить процент пациентов, стра-

дающих НМ. Несмотря на отсутствие единых стандартов, методы консервативного лечения эффективны и рекомендованы в качестве первой линии терапии НМ после РПЭ. В случае неэффективности консервативной терапии рекомендованы методики оперативного лечения. Стандартизация методик оценки степени недержания, разработка новых аппаратов и методов ЭС, комбинация ТМТД, ЭС и БОС — терапии, в соответствии с принципами доказательной медицины способны ускорить процесс реабилитации пациентов после РПЭ, улучшить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев Е. И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — СПб., — 2003.
2. Петров С. Б., Велиев Е.И. Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы // *Практ. онкол.* — 2001. — № 2. — С. 50–52.
3. Пушкарь Д. Ю. Радикальная простатэктомия. Недержание мочи [электронный ресурс] // *Uroweb*: [сайт]. [2006]. URL: http://uroweb.ru/catalog/med_lib/radical_prostatectomy/book.php?page=011_003_003 (дата обращения 02.02.2013)
4. Чиссов В. И., Русаков И. Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // *Экспер. и клин. урол.* — 2011. — № 2–3. — С. 2–3.
5. Alivizatos G., Skolarikos A. Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review // *Scient. World J.* — 2005. — Vol. 5. — P. 747–758.
6. Associates in urology website. — 2013 [электронный ресурс]. Систем. требования: Adobe Acrobat Reader. — URL: http://www.njurology.com/_forms/Kegel%20Pelvic%20Floor%20Muscle%20Exercises.pdf
7. Bø K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? // *Int. Urogyn. J.* — 2004. — Vol. 15. — P. 76–84.
8. Burnett A., Mostwin J. In situ anatomical study of the male urethral sphincter complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 1301–6.
9. Carlson K., Nitti V. Prevention and management of incontinence following radical prostatectomy // *Urol. Clin. N. Amer.* — 2001. — Vol. 28. — P. 595–612.
10. Catalona W., Carvalhal G., Mager D., Smith D. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 433–438.
11. Chao R., Mayo M. Incontinence after radical prostatectomy: detrusor or sphincter causes // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 16–8.
12. De Nuzio C., Franco G., Roccheqiani A., Iori F. et al. The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 535.
13. Eastham J., Kattan M., Rogers E., Goad J. et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 156. — P. 1707–1713.
14. Ferlay J, Shin H., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v1.2 : Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-

- Base No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. — 2010 [электронный ресурс]. — URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения 12.02.2013)
15. Ficazzola M., Nitti V. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 1317-20.
 16. Filocamo M., Li Marzi V., Del Popolo G., et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence // *Eur. Urol.* — 2005. — Vol. 48. — P. 734-738.
 17. Floratos D., Sonke G., Rapidou C., et al. Biofeedback vs verbal feedback as learning tools for pelvic muscle exercises in the early management of urinary incontinence after radical prostatectomy // *Br. J. Urol. Int.* — 2002. — Vol. 89. — P. 714-719.
 18. Fowler F., Jr., Barry M., Lu-Yao G. et al. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993) // *Urol.* — 1993. — Vol. 42. — P. 622-9.
 19. Gosling J., Dixon J., Critchley H. et al. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles // *Br. J. Urol.* — 1981. — Vol. 53. — P. 35-41.
 20. Greenlee P., Hill-Harmon, M., Murray, T., et al. Cancer Statistics // *A Cancer J. for Clin.* — 2001. — Vol. 51. — P. 15-36.
 21. Groutz, A., Blaivas J., Chaikin D. et al. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 1767-70.
 22. Haskell W. Dose-Response issues in physical activity, fitness and health // *Physical activity and health* / In: Bouchard C., Steven B., Haskell W., editors. — Cidade.: Human Kinetics, — 2007.
 23. Hay-Smith J., Dumolin C. Pelvic Floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women / *The Cochrane Library.* — 2009.
 24. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt B. et al. Guidelines on prostate cancer // *European Association of Urology.* — 2012. — P. 45.
 25. Hinman F. and Boyarsky S. The sphincter mechanisms: Their relation to prostatic enlargement and its treatment, in *Benign prostatic hyperthroph*. NY: Springer, — 1983. — P. 809.
 26. Hollabaugh R., Jr., Dmochowski R., Kneib T. et al. Preservation of putative continence nerves during radical retro-pubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence // *Urol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 960-7.
 27. Hollmann W. Preventative cardiology and physical activity // *The physiology and pathophysiology of exercise tolerance* / In: Steinacker J., Ward S., editors. — New York and London.: Plenum Press, — 1996.
 28. Joseph A., Chang M. Comparison of behavior therapy for urinary incontinence following prostate surgery: a pilot study // *Urol. Nurs.* — 2000. — Vol.20. — P. 203-204.
 29. Karam I., Moudouni S., Droupi S. et al. The structure and innervation of the male urethra: histological and immunohistochemical studies with three-dimensional reconstruction // *J. Anat.* — 2005. — Vol. 206. — P. 395-403.
 30. Kegel A. Physiologic therapy for urinary stress incontinence // *JAMA.* — 1951.— Vol. 146. — P. 915-7.
 31. Kegel A., Powell T. The physiologic treatment of urinary stress incontinence // *J. Urol.* — 1950. — Vol. 63. — P. 808-13.
 32. Laycock J. Concepts of Neuromuscular Rehabilitation and Pelvic Floor Muscle Training // *Pelvic Floor Re-education* / In: Baussler K., Shussler B., Burgio K., Moore K., Norton P., Stanton S., editors. 2nd edition. — London.: Springer, — 2008.
 33. Lepor H., Kaci L., Xue X. Continence following radical retropubic prostatectomy using self-reporting instruments // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171. — P. 1212-5.
 34. Lepor H., Kaci L. The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated selfadministered outcome instruments // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171. — P. 1216-1219.
 35. Libo L., Arnold G., Woodside J., et al. EMG biofeedback for functional bladder-sphincter dyssynergia: a case study // *Biof. Self-Reg.* — 1983. — Vol. 8. — P. 234-253.
 36. Lucas M., Bedretdinova D., Bosch J. Et al. Guidelines on urinary incontinence // *European Association of Urology.* — 2013. — P. 11-27.
 37. Manassero F., Traversi C., Ales V., et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial // *Neur. Urodyn.* — 2007. — Vol. 26. — P. 985-989.
 38. Masters J., Rice M. Improvement in urinary symptoms after radical prostatectomy: a prospective evaluation of flow rates and symptom scores // *Br. J. Urol. Int.* — 2003. — Vol. 91. — P. 795-797.
 39. Mathewson-Chapman M. Pelvic muscle exercise / biofeedback for urinary incontinence after prostatectomy: an education program / *J. of Canc. Educ.* — 1997. — Vol. 12. — P. 218-223.
 40. Moore K. Treatment of urinary incontinence in men with electrical stimulation: is practice evidencebased? // *J. of Wound, Ost. and Cont. Nurs.* — 2000. — Vol. 27. — P. 20-31.
 41. Moorhouse D., Robinson J., Bradway C., et al. Behavioral treatments for post-prostatectomy incontinence // *Ost. Wound Manag.* — 2001. — Vol. 47. — P. 30-42.
 42. Murphy G., Mettlin C., Menck H. et al. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1817-9.
 43. Narayan P., Konety B., Aslam K. et al. Neuroanatomy of the external urethral sphincter: implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 337-41.
 44. National Hospital Discharge Survey: 2009 table, Procedures by selected patient characteristics — Number by procedure category and age [электронный ресурс] // http://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/4procedures/2009pro4_numberprocedureage.pdf (дата обращения: 02.03.2013)
 45. Obertova Z., Brown C., Holmes M. Prostate cancer incidence and mortality in rural men — a sistematic review of the literature // *Rural Remote Health.* — 2012. — Vol. 12. — P. 2039.
 46. Rafel F.Coelho, Bernardo R., Manoj B., et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot Assisted Radical Prostatectomy: A Critical Review of Outcomes Reported by High-Volume

- Centers // J. of endourol. — 2010. — Vol. 24. — P. 2003–2015.
47. Roehrborn C., Bartsch G., Kirby R., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview // Urol. — 2001. — Vol. 58 — P. 642–650.
 48. Russel B, Brubaker L. Muscle function and ageing // Pelvic Floor Re-education / In: Baussler K., Shussler B., Burgio K., Moore K., Norton P., Stanton S., editors. 2nd ed. — London.: Springer, — 2008.
 49. Smither A., Guralnick M. et al. Quantifying the natural history of postradical prostatectomy incontinence using objective pad test data. // BMC Urol. — 2007. — Vol. 7. — P. 2.
 50. Stanford J., Feng Z., Hamilton A., et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study // J. Am. Med. Assoc. 2000. — Vol. 283. — P. 354–360.
 51. Steiner M. Anatomic basis for the continence-preserving radical retropubic prostatectomy // Semin. Urol. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 9–18.
 52. Steiner M., Morton R., Walsh P. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence // J. Urol. — 1991. — Vol. 145. — P. 512.
 53. Suzanne H., Diane S., Christopher M., et al. Conservative management of pelvic organ prolapse in women / The Cochrane Library. — 2008.
 54. Tefilli M., Gheiler E., Tiguert L. et al. Salvage surgery or salvage radiotherapy for locally recurrent prostate cancer // Urol. — 1998. — Vol. 52. — P. 224–229.
 55. The Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback, Inc. — 2013 [электронный ресурс]. — URL: <http://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=1> (дата обращения 16.02.2013).
 56. VanKampen M., Weerdt W., Van Poppel H. Effect of pelvic-floor reeducation on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 98–102.
 57. Veresit M., Leivseth G. Force and stiffness of the pelvic floor as function of muscle length: A comparison between women with and without stress urinary incontinence // Neur. Urodyn. — 2007. — Vol. 26. — P. 852–7.
 58. Walsh I., Johnston R., Keane P. Transcutaneous sacral neurostimulation for irritative voiding dysfunction // Eur. Urol. — 1999. — Vol. 35. — P. 192.
 59. Winters J., Appell R., Rackley R. Urodynamic findings in postprostatectomy incontinence // Neur. Urodyn. — 1998. — Vol. 17. — P. 493–498.
 60. Wille S., Sobottka A., et al. Pelvic floor exercises, electrical stimulation and biofeedback after radical prostatectomy: results of a prospective randomized trial // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 490.
 61. Yamanishi T., Yasuda K., Sakakibara R., et al. Randomized, double — blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity // Urol. — 2000. — Vol. 55. — P. 353.
 62. Yokoyama T., Nishiguchi J., Watanabe T., et al. Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy // Urol. — 2004. — Vol. 63. — P. 264–267.

Поступила в редакцию 05.07.2013

*Е.Е. Леенман, М.С. Мухина***КЛЕТОЧНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ИХ ПРОГНОЗЕ**ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлен обзор литературных данных о влиянии отдельных компонентов клеточно-микроокружения на течение заболевания при злокачественных опухолях разных локализаций.

Микроокружение злокачественных опухолей включает опухолевую строму с кровеносными и лимфатическими сосудами, а также клетки иммунного воспаления. Если рассматривать процесс взаимодействия между опухолью и организмом-хозяином с точки зрения иммунологических процессов, можно условно выделить 3 фазы — элиминация (elimination), равновесие (equilibrium) и уклонение (escape), которые в англоязычной литературе обозначают как «три E's» [41]. В фазе элиминации трансформированные клетки распознаются и уничтожаются с помощью клеток иммунной системы, например, натуральных киллеров (NK). В ходе опухолевой прогрессии (фаза равновесия) одновременно с формированием иммунной реакции на опухоль, в которой принимают участие многие виды клеток, в первую очередь, Т-лимфоциты, происходит селекция клеток опухоли, обладающих сниженной иммуногенностью, которым удается уклониться от иммунного контроля. В ходе последней фазы опухолевые клетки, с помощью секретируемых ими продуктов, формируют благоприятное для себя клеточное микроокружение (КМ) и создают условия для метастазирования [41].

КМ опухоли представлено макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, дендритными клетками (ДК), натуральными киллерами, Т- и В-лимфоцитами. Роль каждого из клеточных компонентов иммунной реакции варьирует в зависимости от типа опухоли, их функциональных особенностей, количества, а также локализации в опухолевом инфильтрате [28].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) (tumor-infiltrating lymphocytes-TIL) доминируют среди клеток иммунного воспалительного инфильтрата. ОИЛ — это гетерогенная группа, в состав которой входят CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клетки, другие субпопуляции Т-клеток, В-лимфоциты. Цитотоксические CD8+

Т-лимфоциты являются основными клеточными компонентами противоопухолевой защиты [41]. Около 5–10 % от общего числа CD4+ Т-клеток приходится на Т регуляторные лимфоциты (ТРЛ) (Tregs) — неоднородную по происхождению группу клеток, для которых характерна экспрессия CD25 и Foxp3 [1]. Эти клетки угнетают иммунную реакцию на опухоль несколькими путями: за счет секреции цитокинов, подавляющих функцию эффекторных клеток, или путем их прямого цитотоксического разрушения, через ингибицию созревания ДК, которые участвуют в инициации иммунного воспаления. Интересно, что число ТРЛ в опухоли значительно выше, чем в периферической крови больных раком, что свидетельствует в пользу миграции этих клеток в ложе опухоли [61].

Выраженность иммунного воспаления в отдельных случаях достигает такой степени, что происходит формирование вторичной или третичной лимфоидной ткани, которая сама становится источником иммунных клеток [59]. Интересно, что в зонах выраженной лимфоидной инфильтрации появляются венулы с высоким эндотелием (HEV), типичные для лимфоидной ткани. Через эти сосуды происходит миграция лимфоидных клеток в опухоль, сопровождаемая селекцией эффекторных противоопухолевых клеток [50].

Важным компонентом иммунной реакции на опухоль являются макрофаги. В зависимости от особенностей активации макрофаги подразделяют на 2 типа: M1 и M2, а среди клеток M2 типа далее выделяют 3 подтипа: M2a, M2b, M2c [51]. Если M1 макрофаги участвуют в формировании противоопухолевого ответа, то M2 макрофаги проявляют проопухолевые свойства [46]. Макрофаги, инфильтрирующие опухоль, получили название опухолеассоциированных макрофагов (ОАМ) (tumor-associated macrophages — TAM), они относятся к M2 типу [70]. ОАМ участвуют в разнообразных процессах, связанных с опухолевой прогрессией. Они способствуют неангиогенезу (секреция VEGF, PDGF, TGF-β), стимулируют регуляторные Т-лимфоциты, создают условия клеточной толерантности к опухоли за счет подавления функции эффекторных

лимфоцитов (секреция TGF- β , IL-10 и аргиназы I и др.), разрушают экстрацеллюлярный матрикс, что является необходимым условием метастазирования (металлопротеиназы MMP2 и MMP9) [70].

В опухолевом микроокружении присутствуют ДК, которые подразделяют на плазмоцитоидные (ПДК) и миелоидные типы (МДК), а в зависимости от степени зрелости на зрелые (CD83+, CD208+, DC-LAMP+) и незрелые (CD1a+, DC-SIGN+) [27]. ПДК присутствуют в незначительном количестве в периферической крови, имеют иммунофенотип: CD123+, CD45RA+, CD4+, CD11c-, синтезируют большое количество IFN I типа, а МДК экспрессируют CD11c и CD33, но не экспрессируют CD45RA, CD123 [27]. В норме ДК играют определяющую роль в формировании типа Т-клеточного ответа (Th1 или Th2) в зависимости от характера активационных сигналов. В злокачественных опухолях происходит подавление созревания и активации ДК, накапливаются преимущественно незрелые ДК, в которых снижена или утрачена способность к захвату опухолевых антигенов и стимуляции клеточного ответа, создаются условия толерантности к опухоли [63].

Кроме перечисленных клеточных групп опухолевое микроокружение включает субпопуляцию Т-клеток, обозначаемую как Th17, нейтрофильные гранулоциты, тучные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения и т.д. Разнообразие клеточных компонентов иммунного воспаления в опухоли и их функций суммированы в табл.1.

Таблица 1

Клеточные компоненты иммунного воспаления в опухоли и их функции [29]

Характеристика клеток	Проопухолевый эффект	Противоопухолевый эффект
Тип клеток	M2 макрофаги Супрессорные клетки миелоидного происхождения Нейтрофильные гранулоциты Th17 Т-лимфоциты ТРЛ (Tregs)	Дендритные клетки M1 макрофаги Цитотоксические CD8+ Т-клетки с иммунофенотипом эффекторных клеток памяти
Цитокиновый профиль	Th2 Т-лимфоциты Th17 Т-лимфоциты	Th1 Т-лимфоциты хемокины (CX3CL1 CXCL9, CXCL10)
Распределение	Вокруг опухоли (перитуморальное)	Вблизи от опухолевых клеток (интратуморальное) или на границе инвазивного роста
Дополнительные признаки	Фосфорилирование STAT3	Венулы с высоким эндотелием
Значение	Отрицательное прогностическое значение	Положительное прогностическое и предсказательное значение

Для изучения КМ опухолей большинством исследователей был использован иммуногистохимический метод (ИГХ), также имеются данные, полученные с применением проточной цитофлуориметрии. Существующие иммуногистохимические маркеры позволяют достоверно выявлять компоненты иммунного воспаления, определять их локализацию по отношению к клеткам опухоли (внутриопухолевые лимфоциты-клетки, находящиеся в близком контакте с опухолевыми клетками, внутри опухолевых комплексов, стромальные лимфоциты-клетки, инфильтрирующие строму) и распределение в разных отделах опухолевого узла (центр, зона некроза, зона инвазивного роста). Выраженность того или иного компонента определяется с помощью количественной или полуколичественной оценки. Наиболее частым методом является определение клеточного состава в так называемых «горячих точках» (hot spots), для которых характерна наивысшая степень инфильтрации. Следует отметить, что в настоящее время не существует единых подходов к оценке этих показателей, что нередко приводит к получению противоречивых результатов.

Большое количество работ посвящено определению клинической (прогностической или предсказательной) значимости ОИЛ для оценки течения и исхода онкологического заболевания. Значение общего числа CD3+ Т-лимфоцитов, а также отдельных субпопуляций (CD8+, CD4+, FOXP3+) при определении прогноза варьирует в зависимости от функциональных характеристик изучаемой популяции Т-клеток, типа и локализации опухоли. Выраженная инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами цитотоксического характера или Т-клетками памяти, как правило, являются фактором благоприятного течения заболевания. Это отмечено при колоректальном раке [28], раке Меркеля [60], уротелиальной карциноме [66]. Однако имеются данные о негативном влиянии на прогноз большого числа цитотоксических Т-клеток в КМ. Так, у больных носоглоточным раком высокое содержание таких клеток (экспрессия гранзима В+ более чем в 25% клеток от общего числа ОИЛ) отмечено только в случаях с очень быстрым фатальным течением заболевания [58].

В согласии со своими функциональными особенностями повышенное содержание ТРЛ негативно отражается на показателях выживаемости при многих онкологических заболеваниях — немелкоклеточном раке легкого [68], меланоме кожи в фазе вертикального роста [53]. Однако роль ТРЛ в определении течения опухолевого заболевания неоднозначна. Имеются результаты исследований, доказывающие, что повышенное содержание ТРЛ может положительно вли-

ять на течение заболевания. Это установлено у больных раком толстой кишки, в том числе на фоне химио- или химиоиммунотерапии [64], у больных раком кардиального отдела желудка [36], плоскоклеточным раком головы и шеи [9], фолликулярными лимфомами [3]. Данный феномен может быть обусловлен способностью ТРЛ подавлять функцию других клеток воспаления, например, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, оказывающих проопухолевый эффект; не исключена возможность прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки [61].

Проанализировав результаты 58 работ, которые охватывали 16 различных типов рака, R.J. de Leeuw и соавт. [21] пришли к заключению, что несовпадение выводов относительно ТРЛ обусловлено многими причинами, из которых наиболее важными являются метод выявления ТРЛ (применение FOXP3 бывает не всегда достаточным для идентификации этой субпопуляции) и локализация опухоли (для большинства локализаций ТРЛ-негативный прогностический маркер, для колоректального рака-позитивный) [21].

Данные многих работ показали важность комплексной оценки состава Т-лимфоцитов, особенно соотношения между CD8+ и FOXP3+ клетками, так как баланс между этими клетками может стать определяющим фактором, на чьей стороне будет «играть» КМ. Если у больных раком желудка, плоскоклеточным раком плоточных миндалин лучшая выживаемость коррелирует с преобладанием цитотоксических (эффекторных) Т-лимфоцитов над ТРЛ [56, 67], то хороший прогноз связан с обратным соотношением этих клеток при лимфоме Ходжкина [40], фолликулярной лимфоме [15]. R.P. Petersen и соавт. [62] выявили отрицательную прогностическую значимость соотношения Foxp3/CD3 в немелкоклеточном раке легкого; чем выше было соотношение, тем ниже общая выживаемость больных (53 мес. против 72 мес.; $p=0,0149$).

Данные, касающиеся гепатоцеллюлярного рака, противоречивы. В одних работах показано негативное влияние ТРЛ [32, 52]. В частности, Q. Gao и соавт. [32] установили, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных с высоким содержанием внутриопухолевых FOXP3+ Т-лимфоцитов на фоне низкого числа CD8+ Т-клеток составила 24,1% и 19,8%, соответственно, тогда как при обратном соотношении выживаемость достигала 64,0% и 59,4%, соответственно. Другие исследователи, например, K.J. Chen и соавт., получили противоположный результат [17]. Возможно, такое различие в выводах обусловлено особенностями выборки больных для исследования.

Значительное количество публикаций посвящено клинической значимости ОАМ в опухолях.

Для выявления ОАМ иммуногистохимическим методом обычно используют антитела к CD68, CD163 и CD204. При повышенном количестве CD68-позитивных ОАМ отмечено снижение показателей выживаемости при раке желудка кишечного типа [36]; количество ОАМ положительно коррелирует с плотностью сосудов в кишечном и диффузном подтипах [38]. Повышенное число ОАМ — фактор плохого прогноза при плоскоклеточном раке головы и шеи [48]. При базальноклеточном раке кожи количество ОАМ коррелирует с глубиной инвазии, васкуляризацией опухоли, экспрессией COX-2 в опухолевых клетках [73]. В работах, посвященных роли ОАМ в немелкоклеточном раке легкого, раке печени подчеркнута важность подсчета ОАМ в разных участках опухоли (в опухолевых комплексах, в строме, на границе роста или в окружающих нормальных тканях) и учета других компонентов КМ [19, 23].

Подтверждено отрицательное влияние высокого количества ОАМ на прогноз у больных фолликулярной лимфомой [18] и лимфомой Ходжкина [71]. У больных с ранними стадиями рака мочевого пузыря, получавших иммунотерапию БЦЖ-вакциной, большое число ОАМ среди опухолевых клеток коррелирует с увеличением частоты рецидивов; по мнению авторов исследований, количество ОАМ позволяет предсказать эффективность иммунотерапии [8].

В колоректальном раке, напротив, высокое число CD68+ макрофагов в опухоли и на границе инвазии отмечено у больных с более длительной общей выживаемостью, т.е. имеет положительное прогностическое значение [26]. Авторами этой работы была выявлена корреляция между степенью выраженности макрофагальной инфильтрации и обилием CD8+ Т-клеток, которые, наиболее вероятно, и оказывали противоопухолевое воздействие. Предполагается, что макрофаги необходимы для привлечения эффекторных Т-лимфоцитов в опухоль [26].

Количество ДК в опухолях обычно превышает их число в окружающей неопухолевой ткани. В ряде работ показано, что степень дифференцировки ДК отражается на их локализации в опухолевой ткани. Так, в раке молочной железы и в меланоме непосредственно в опухолевой ткани накапливаются незрелые ДК, а на границе роста опухоли преобладают зрелые ДК [44]. В раке толстой кишки незрелые ДК равномерно распределены между опухолевыми клетками и стромой, а зрелые ДК преобладают в строме и на границе роста опухоли [65]. У больных раком молочной железы повышенное количество зрелых МДК коррелирует с частотой метастазирования в подмышечные лимфатические узлы, высокой степенью гистологической

злокачественности, гиперэкспрессией HER2, отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов, но не имеет статистически значимого влияния на прогноз; напротив, появление ПДК снижает показатели общей и безрецидивной выживаемости [43]. Безрецидивная 4-летняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого с высоким содержанием зрелых ДК (DC-LAMP+) в лимфоидных инфильтратах, расположенных вокруг опухоли составила 88% против 51% при низком числе этих ДК в лимфоидных инфильтратах [22].

При раке желчного пузыря прогностическую значимость имело число CD83-позитивных ДК [30], а у больных колоректальным раком — количество S-100-положительных ДК [55]. У пациентов с диагнозом диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы прогноз был лучше при увеличении числа CD1+ДК в опухоли и S-100+ДК на границе роста [16]. У больных раком мочевого пузыря высокое количество ДК положительно отражается на эффективности иммунотерапии [8]. Таким образом, повышенное количество ДК, в основном, положительно влияет на исход злокачественных опухолей, но иммунофенотип ДК и их расположение в опухоли варьирует в зависимости от гистологического типа и локализации новообразования.

Микроокружение в раке молочной железы (РМЖ) являлось предметом изучения многих исследователей. Отмечено, что в нормальной молочной железе встречаются лишь единичные CD3+ и CD8+ Т-лимфоциты, а ТРЛ FOXP3+ практически отсутствуют [45]. Количество FOXP3+ Т-клеток в протоковых карциномах *in situ* ниже, чем в инвазивном протоковом РМЖ [11]. Имеются различия в составе лимфоцитов между разными гистологическими вариантами РМЖ. Так, по данным R. Droeser и соавт. [24], общее количество CD4+FOXP3+ клеток в образцах инвазивного протокового РМЖ выше, чем в случаях инвазивного дольчатого рака. Описаны различия между типичным и атипичным вариантами медуллярной карциномы; распределение и функциональные особенности CD8+Т-лимфоцитов (по экспрессии FAS-L) различны в медуллярной карциноме и микропапиллярной карциноме с выраженной лимфоидной инфильтрацией [34].

В составе лимфоидных инфильтратов при РМЖ встречаются CD20+В-лимфоциты, повышенное количество которых, по данным S.M. Mahmoud и соавт. [49], отмечено в раках высокой степени гистологической злокачественности, при отсутствии экспрессии рецепторов стероидных гормонов, в базальном молекулярном подтипе. Статистический анализ выживаемости показал, что высокое число CD20+ клеток

ассоциировано с лучшей выживаемостью без признаков РМЖ ($p=0,037$) и является независимым позитивным фактором прогноза [49].

Большое количество FOXP3- позитивных клеток в РМЖ коррелирует с высокой степенью гистологической злокачественности, большим размером опухоли, отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов, гиперэкспрессией HER2, базальноклеточным или тройным негативным молекулярным подтипом [12]. По данным G.J. Bates и соавт. [11], большое количество FOXP3+ Т-лимфоцитов (>15 клеток в одном образце тканевой матрицы) в протоковых карциномах *in situ* коррелировало с развитием рецидивов: у больных инвазивным РМЖ с такими показателями отмечена высокая степень гистологической злокачественности, отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов, гиперэкспрессия HER2, метастазы в лимфатические узлы, укороченная общая и безрецидивная выживаемость. Большое количество FOXP3+ Т-лимфоцитов позволяет выделить группу высокого риска среди больных с экспрессией рецепторов эстрогена [11]. Имеются данные о линейной зависимости между выраженностью инфильтрации ТРЛ и клинической стадией, размерами опухоли, выраженностью неоангиогенеза и экспрессией TGF- β , т. е. обилие ТРЛ может быть индикатором опухолевой прогрессии [35]. Любопытно, что при сравнении медуллярной карциномы с другими формами РМЖ выявлено, что количество FOXP3+ Т-клеток, в среднем выше, чем в инвазивном протоковом или дольчатом раках, однако общий баланс ОИЛ складывается в пользу цитотоксических Т-лимфоцитов (соотношение CD8+/FOXP3+ равно 2,6 против 1,1 при других формах РМЖ); указанная особенность КМ может быть одной из причин благоприятного течения медуллярного рака [6].

Качественный и количественный состав лимфоидного инфильтрата, а также его локализация может иметь прогностическое и предсказательное значение. Проанализировав 3403 случая РМЖ S. Liu и соавт. [47] показали, что более высокое содержание CD8+ внутриопухолевых Т-лимфоцитов увеличивает вероятность выживания без признаков РМЖ на 21% , хотя при анализе отдельных молекулярных подтипов положительная прогностическая значимость замечена только при базальноклеточном подтипе. Количество и состав ОИЛ может также служить предсказательным фактором ответа на лечение. Так, у больных с тройным негативным молекулярным подтипом РМЖ, получивших неоадъювантную химиотерапию, полный ответ чаще отмечен на фоне высокой общей инфильтрации ОИЛ и высокого апоптотического индекса [57]. T. Aruga и соавт. [7], которые изучали связь

между микроокружением и ответом на неоадьювантную химиотерапию, сравнивая материалы, полученные до и после лечения, обнаружили, что клинический ответ (полный ответ или стабилизация болезни) чаще отмечен у больных с низким содержанием FOXP3+ Т-лимфоцитов в операционном материале (<6,6/поле зрения х40); высокое содержание ТЛ ассоциировалось с более короткой безрецидивной выживаемостью. Наилучшие показатели выживаемости отмечены в группе больных с низким количеством ТЛ до и после операции [7]. Получены данные о том, что на фоне неоадьювантной химиотерапии количество CD3+ и CD8+ клеток меняется незначительно, но происходит снижение числа FOXP3+ Т-лимфоцитов, особенно в группе, где отмечен полный ответ; комбинация высокой концентрации CD8+ Т-лимфоцитов и низкого числа ТЛ позволяет предсказать полный ответ с чувствительностью в 75% и специфичностью в 93% [45]. Анализ 2 больших выборок больных эстроген-негативным РМЖ, показал, что влияние на безрецидивную выживаемость от назначения до- и послеоперационной химиотерапии, включавшей антрациклины, различается в зависимости от количества ОИЛ в опухолевом инфильтрате и выше на фоне высокого содержания ОИЛ [75]. При высоком содержании ОИЛ (количество CD3+ Т-лимфоцитов более 6/мм²) у больных на фоне адьювантной антрациклиновой химиотерапии удлиняется безрецидивная и общая выживаемость; эффект назначения химиотерапии у больных с низким содержанием ОИЛ менее значимый, а при оценке 5-летней выживаемости он вообще отсутствует [75]. Интересно, что описанная зависимость не отмечена у больных, получавших послеоперационное лечение по схеме CMF [75].

Изучение опухолеассоциированных макрофагов в РМЖ показало, что выраженная инфильтрация ОАМ связана со стимулированием неоангиогенеза и является фактором плохого прогноза [54]. Высокая концентрация CD68+ОАМ в опухоли сочетается с такими неблагоприятными клиническими параметрами, как высокая степень гистологической злокачественности, отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов, гиперэкспрессия HER2, базальноклеточный молекулярный подтип [49]. Анализ распределения ОАМ в опухоли показал, что важное значение имеют макрофаги, расположенные в строме, а не среди опухолевых клеток. Не меньшее значение имеет определение функциональной активности макрофагов, например, выявление экспрессии про- или анти-воспалительных цитокинов. S.D. Neys и соавт. [37] показали, что количество полных ответов у больных РМЖ на фоне химиотерапии антрациклинами и так-

санам выше на фоне преобладания макрофагов, экспрессирующих провоспалительный цитокин SOCS3. Низкое количество макрофагов, экспрессирующих противовоспалительный цитокин SOCS1, является фактором благоприятного прогноза [37].

Используя двойную иммуногистохимическую метку для выявления пролиферирующих макрофагов (CD68 и PCNA), M. J. Campbell и соавт. [14] пришли к выводу, что большое количество таких клеток позитивно коррелирует с высокой степенью гистологической злокачественности РМЖ, отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов, базальноклеточным молекулярным подтипом; этот показатель также служит маркером плохого прогноза — риск смерти был на 77% выше, если в опухоли число пролиферирующих ОАМ превышало среднее значение. Сходные результаты получили и другие исследователи. Нельзя, однако, не заметить, что использование PCNA в качестве маркера пролиферации сомнительно, так как этот антиген экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, включая G0, что делает выводы описанных работ весьма спорными.

КМ в раках яичников образуют те же клеточные компоненты, что описаны в других опухолях; выраженность инфильтрации лимфоидными клетками, ее локализация и субпопуляционный состав имеют прогностическое значение. Количество клеток иммунного воспаления незначительно в нормальной ткани и повышено в злокачественных эпителиальных опухолях [72]. Среди интраэпителиальных лимфоцитов в серозной аденокарциноме преобладают NK-клетки, а среди лимфоцитов стромы больше зрелых Т-лимфоцитов [2]. Выявленная инфильтрация CD3+ Т-лимфоцитами, особенно в опухолевых комплексах (внутриопухолевые лимфоциты) отмечена в опухолях низкой степени гистологической злокачественности и коррелирует с более продолжительной средней выживаемостью (57 мес. против 37 мес. при низком числе CD3+ Т-лимфоцитов); большее содержание Т-лимфоцитов в строме имело обратное влияние на выживаемость [5]. Количество CD3+ Т-лимфоцитов наряду с наличием резидуальной болезни, стадией, экспрессией рецепторов прогестерона выступает в качестве независимого фактора прогноза при многофакторном анализе выживаемости [74]. Любопытно, что высокое количество стромальных CD3+ Т-лимфоцитов (в среднем 21,3 в поле зрения, х40) является более точным предсказательным фактором ответа на химиотерапию препаратами платины, чем экспрессия ERCC1, определяемая иммуногистохимическим или молекулярно-биологическим методами [13].

Результаты многих исследований подчеркивают, что основное позитивное прогностическое действие Т-клеточного лимфоидного микроокружения связано с CD8+ субпопуляцией, преобладанием цитотоксических клеток над FOXP3+ ТРЛ; этот эффект более выражен в серозных аденокарциномах по сравнению с другими гистологическими вариантами рака яичников [10, 72]. Наиболее длительная выживаемость отмечена, если в опухолях имелся низкий индекс Ki-67 в сочетании с высоким количеством CD8+ интраэпителиальных Т-лимфоцитов [4].

Преобладание FOXP3+ Т-лимфоцитов отмечено в раках высокой степени гистологической злокачественности на поздних стадиях заболевания [10]. Выраженность инфильтрации этими клетками статистически связана с укорочением общей выживаемости (27,8 мес. против 77,3 мес. при низком количестве; $p=0,0034$) и выживаемости без прогрессирования (18 мес. против 57,5 мес.; $p=0,0041$) [76]. Следует, однако, отметить, что встречаются редкие работы, где значимость FOXP3+ Т-лимфоцитов как негативного прогностического маркера не подтверждалась статистически или эти клетки были ассоциированы с более длительной выживаемостью [10].

Данные, касающиеся присутствия ОАМ в КМ раков яичника и их значимости, не столь многочисленны. Указывается, что количество CD68+, CD163+, CD204+ макрофагов в злокачественных опухолях значительно выше, чем в доброкачественных и пограничных новообразованиях, в муцинозных аденокарциномах выше, чем в серозных [39]. Экспрессия CSF-1 в опухолевых клетках, также более выраженная в злокачественных опухолях, стимулирует сдвиг макрофагальной популяции в сторону M2 группы. Четкой статистически доказанной связи с прогнозом не получено [39].

Выраженная инфильтрация CD8+ Т-клетками, высокое соотношение CD8+/FOXP3+, присутствие Т-лимфоцитов памяти (CD45RO+) являются факторам благоприятного прогноза при I

и II типах рака эндометрия [20]. При наличии в опухоли на границе инвазивного роста более 10 CD8+ лимфоцитов/поле зрения $\times 40$, общая выживаемость увеличивалась более чем на 30% [42]. Эндометриоидные карциномы высокой степени гистологической злокачественности, а также опухоли с инвазией миометрия имеют повышенное число CD163+ ОАМ и высокую плотность микрососудистого русла [25]. Большое количество ОАМ на границе инвазивного роста статистически коррелирует с клинической стадией по FIGO, степенью гистологической злокачественности, наличием метастазов в тазовых лимфатических узлах, инвазией миометрия и васкулярных пространств; при наличии более 20 клеток/поле зрения $\times 40$, отмечено сокращение общей и беспродвижной выживаемости [69]. Напротив, присутствие ОАМ в опухолевых комплексах было позитивным фактором при расчете выживаемости без прогрессии [69]. Данные о влиянии КМ на прогноз при злокачественных опухолях суммированы в табл 2.

Таким образом, результаты многочисленных работ указывают, что опухолевое микроокружение является одним из важных факторов, определяющих клиническое течение и исход онкологических заболеваний. В обзоре, суммирующем огромную информацию по этому вопросу, M.J. Gooden и соавт. [33] пришли к выводу, что независимо от типа рака, наибольшая позитивная прогностическая значимость отмечена для CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов и высокого соотношения CD8/FOXP3, тогда как абсолютное количество FOXP3 не имеет самостоятельной четкой связи с выживаемостью. Многие аспекты взаимодействия опухолевой клетки и реактивного клеточного фона еще требуют дополнительного изучения с точки зрения классической иммунологии и клинической онкологии. Не случайным в этой связи является запуск международного проекта по созданию «иммунной оценки» — Immunoscore, которая должна дополнить хорошо известную систему TNM [31].

Таблица 2

Клеточное микроокружение и прогноз при злокачественных опухолях разных локализаций

Локализация опухоли	Негативные прогностические факторы	Позитивные прогностические факторы
Рак молочной железы	FoxP3+ Т-лимфоциты [7, 11, 35] CD 68+ ОАМ [14, 49, 54] ОАМ с экспрессией цитокина SOCS1 [37]	CD8+ Т-лимфоциты [47, 57] высокое соотношение CD8+ / FoxP3+ [6] CD3+ Т-лимфоциты [75]* CD20+ В-лимфоциты [49] ОАМ с экспрессией цитокина SOCS3 [37]
Рак яичников	FoxP3+ Т-лимфоциты [10,76] CD3+ Т-лимфоциты стромальные [5, 13]	CD8+ Т-лимфоциты [10, 72] высокое соотношение CD8+ / FoxP3+[10, 72] CD3+ Т-лимфоциты внутриопухолевые [5, 74]
Рак эндометрия	FoxP3+ Т-лимфоциты [20] CD 163+ ОАМ на границе инвазивного роста [25,69]	CD8+ Т-лимфоциты [42] высокое соотношение CD8+ / FoxP3+[20] CD45RO+ Т-лимфоциты [20] CD 163+ ОАМ внутриопухолевые [69]

* у больных эстроген-негативным РМЖ на фоне адьювантной химиотерапии, включавшей антрациклины

Локализация опухоли	Негативные прогностические факторы	Позитивные прогностические факторы
Рак толстой кишки		CD8+ Т-лимфоциты [28] CD45RO+ Т-лимфоциты [28] FoxP3+ Т-лимфоциты [64] CD68+ OAM на границе инвазивного роста и внутриопухолевые [26]
Немелкоклеточный рак легкого	FoxP3+ Т-лимфоциты [68]	зрелые ДК (DC-LAMP+) в лимфоидных инфильтратах [22]
Плоскоклеточный рак головы и шеи		FoxP3+ Т-лимфоциты [9]

Литература

- Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунорегуляторные CD25+CD4+ Т-клетки // Росс. Биотерапевт. Журн.. — 2006. — Т. 5. — С. 13–20
- Каирбаева М.Ж., Зуева Е.В., Моженкова А.В. и др. Субпопуляции опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов серозной аденокарциномы яичников // Докл. АН РФ. — 2009. — Т. 249. — С. 115–119
- Тупицина Д.Н., Ковригина А.М., Тумян Г.С. и др. Клиническое значение внутриопухолевых FOXP3+ Т-регуляторных клеток при солидных опухолях и фолликулярных лимфомах: обзор литературы и собственные данные // Клин. онкогемат. — 2012. — Т. 5. — С. 193–203
- Adams S.F., Levine D.A., Cadungog M.G. et al. Intraepithelial T cells and tumor proliferation: impact on the benefit from surgical cytoreduction in advanced serous ovarian cancer // Cancer. — (Philad.). — 2009. — Vol. 115. — P. 2891–2902
- Al-Attar A., Shehata M., Durrant L. et al. T cell density and location can influence the prognosis of ovarian cancer // Pathol Oncol Res. — 2010. — Vol. 16. — P. 361–370
- Anz D., Eiber S., Scholz C. et al. In breast cancer, a high ratio of tumour-infiltrating intraepithelial CD8+ to FoxP3+ cells is characteristic for the medullary subtype // Histopathol. — 2011. — Vol. 59. — P. 965–974
- Aruga T., Suzuki E., Saji S., Horiguchi S. et al. A low number of tumor-infiltrating FOXP3-positive cells during primary systemic chemotherapy correlates with favorable anti-tumor response in patients with breast cancer // Oncol Rep. — 2009. — Vol. 22. — P. 273–278
- Ayari C., LaRue H., Hovington H. et al. Bladder tumor infiltrating mature dendritic cells and macrophages as predictors of response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy // Europ. Urol. — 2009. — Vol. 55. — P. 1386–1395
- Badoual C., Hans S., Fridman W.H. Revisiting the prognostic value of regulatory T cells in patients with cancer // J Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. e5–6; author reply e7
- Barnett J.C., Bean S.M., Whitaker R.S. et al. Ovarian cancer tumor infiltrating T-regulatory (T(reg)) cells are associated with a metastatic phenotype // Gynecol Oncol. — 2010. — Vol. 116. — P. 556–562
- Bates G.J., Fox S.B., Han C. et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 5373–5380
- Bohling S. D., Allison K. H. Immunosuppressive regulatory T cells are associated with aggressive breast cancer phenotypes: a potential therapeutic target // Mod Pathol. — 2008. — Vol. 21. — P. 1527–1532
- Bosmuller H., Haitchi-Petnehazy S., Webersinke G. et al. Intratumoral lymphocyte density in serous ovarian carcinoma is superior to ERCC1 expression for predicting response to platinum-based therapy // Virchows Arch. — 2011. — Vol. 459. — P. 183–191
- Campbell M.J., Tonlaar N.Y., Garwood E.R. et al. Proliferating macrophages associated with high grade, hormone receptor negative breast cancer and poor clinical outcome // Breast Cancer Res Treat. — 2011. — Vol. 128 — P. 703–711
- Carreras J., Lopez-Guillermo A., Fox B.C. et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma // Blood. — 2006. — Vol. 108. — P. 2957–2964
- Chang K.C., Huang G.C., Jones D., Lin Y.H. Distribution patterns of dendritic cells and T cells in diffuse large B-cell lymphomas correlate with prognoses // Clin Cancer Res. — 2007. — Vol. 13. — P. 6666–6672
- Chen K.J., Zhou L., Xie H.Y. et al. Intratumoral regulatory T cells alone or in combination with cytotoxic T cells predict prognosis of hepatocellular carcinoma after resection // Med Oncol. — 2012. — Vol. 29. — P. 1817–1826
- Clear A.J., Lee A.M., Calaminici M. et al. Increased angiogenic sprouting in poor prognosis FL is associated with elevated numbers of CD163+ macrophages within the immediate sprouting microenvironment // Blood. — 2010. — Vol. 115. — P. 5053–5056
- Dai F., Liu L., Che G., Yu N. et al. The number and microlocalization of tumor-associated immune cells are associated with patient's survival time in non-small cell lung cancer // BMC Cancer. — 2010. — Vol. 10. — P. 220
- De Jong R.A., Leffers N., Boezen H.M. et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer // Gynecol Oncol. — 2009. — Vol. 114. — P. 105–110
- De Leeuw R.J., Kost S.E., Kakal J.A., Nelson B.H. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature // Clin Cancer Res. — 2012. — Vol. 18. — P. 3022–3029
- Dieu-Nosjean M.C., Antoine M., Danel C. et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures // J Clin Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 4410–4417
- Ding T., Xu J., Wang F. et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection // Hum Pathol. — 2009. — Vol. 40. — P. 381–389
- Droeser R., Zlobec I., Kilic E. et al. Differential pattern and prognostic significance of CD4+, FOXP3+ and IL-17+ tumor infiltrating lymphocytes in ductal and lobular breast cancers // BMC Cancer. — 2012. — Vol. 12. — P. 134

25. Espinosa I., Carnicer J.M., Catusas L. et al. Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role // *Am J Surg Pathol.* — 2010. — Vol. 34. — P. 1708–1714
26. Forssell J., Oberg A., Henriksson M.L. et al. High macrophage infiltration along the tumor front correlates with improved survival in colon cancer // *Clin Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1472–1479
27. Fricke I., Gabrilovich D.I. Dendritic cells and tumor microenvironment: a dangerous liaison // *Immunol Invest.* — 2006. — Vol. 35. — P. 459–483
28. Fridman W.H., Galon J., Dieu-Nosjean M.C. et al. Immune infiltration in human cancer: prognostic significance and disease control // *Curr Top Microbiol Immunol.* — 2011. — Vol. 344. — P. 1–24
29. Fridman W.H., Galon J., Pages F. et al. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71. — P. 5601–5605
30. Furihata M., Ono Y., Ichikawa K. et al. Prognostic significance of CD83 positive, mature dendritic cells in the gallbladder carcinoma // *Oncol Rep.* — 2005. — Vol. 14. — P. 353–356
31. Galon J., Pages F., Marincola F.M. et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer // *J Transl Med.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1
32. Gao Q., Qiu S.J., Fan J. et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection // *J Clin Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 2586–2593
33. Gooden M.J., de Bock G.H., Leffers N. et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis // *Br J Cancer.* — 2011. — Vol. 105. — P. 93–103
34. Guo X., Fan Y., Lang R. et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast // *Mod Pathol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 1101–1107
35. Gupta S., Joshi K., Wig J.D., Arora S.K. Intratumoral FOXP3 expression in infiltrating breast carcinoma: Its association with clinicopathologic parameters and angiogenesis // *Acta Oncol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 792–797
36. Haas M., Dimmler A., Hohenberger W. et al. Stromal regulatory T-cells are associated with a favourable prognosis in gastric cancer of the cardia // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 65
37. Heys S.D., Stewart K.N., McKenzie E.J. Characterisation of tumour-infiltrating macrophages: impact on response and survival in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* — 2012. — Vol. 135. — P. 539–548
38. Kawahara A., Hattori S., Akiba J. Infiltration of thymidine phosphorylase-positive macrophages is closely associated with tumor angiogenesis and survival in intestinal type gastric cancer // *Oncol Rep.* — 2010. — Vol. 24. — P. 405–415
39. Kawamura K., Komohara Y., Takaishi K., Katabuchi H., Takeya M. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors // *Pathol Int.* — 2009. — Vol. 59. — P. 300–305
40. Kelley T.W., Pohlman B., Elson P., Hsi E.D. The ratio of FOXP3+ regulatory T cells to granzyme B+ cytotoxic T/NK cells predicts prognosis in classical Hodgkin lymphoma and is independent of bcl-2 and MAL expression // *Am J Clin Pathol.* — 2007. — Vol. 128. — P. 958–965
41. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // *Immunology.* — 2007. — Vol. 121. — P. 1–14
42. Kondratiev S., Sabo E., Yakirevich E. et al. Intratumoral CD8+ T lymphocytes as a prognostic factor of survival in endometrial carcinoma // *Clin Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — P. 4450–4456
43. La Rocca G., Anzalone R., Corrao S. et al. CD1a down-regulation in primary invasive ductal breast carcinoma may predict regional lymph node invasion and patient outcome // *Histopathology.* — 2008. — Vol. 52. — P. 203–212
44. Ladanyi A., Kiss J., Somlai B. et al. Density of DC-LAMP(+) mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a strong independent prognostic factor // *Cancer Immunol Immunother.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1459–1469
45. Ladoire S., Arnould L., Apetoh L. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells // *Clin Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2413–2420
46. Lamagna C., Aurrand-Lions M., Imhof B.A. Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis // *J Leukoc Biol.* — 2006. — Vol. 80. — P. 705–713
47. Liu S., Lachapelle J., Leung S. et al. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer // *Breast Cancer Res.* — 2012. — Vol. 14. — P. R48
48. Lu C.F., Huang C.S., Tjui J.W., Chiang C.P. Infiltrating macrophage count: a significant predictor for the progression and prognosis of oral squamous cell carcinomas in Taiwan // *Head Neck.* — 2010. — Vol. 32. — P. 18–25
49. Mahmoud S.M., Lee A.H., Paish E.C. et al. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. // *Breast Cancer Res Treat.* — 2012. — Vol. 132. — P. 545–553
50. Martinet L., Garrido I., Filleron T. et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71. — P. 5678–5687
51. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Front Biosci.* — 2008. — Vol. 13. — P. 453–461
52. Mathai A.M., Kapadia M.J., Alexander J. et al. Role of Foxp3-positive tumor-infiltrating lymphocytes in the histologic features and clinical outcomes of hepatocellular carcinoma // *Am J Surg Pathol.* — 2012. — Vol. 36. — P. 980–986
53. Miracco C., Mourmouras V., Biagioli M. Utility of tumour-infiltrating CD25+FOXP3+ regulatory T cell evaluation in predicting local recurrence in vertical growth phase cutaneous melanoma // *Oncol Rep.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1115–1122
54. Murri A.M., Hilmy M., Bell J. The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic and macrophage infiltration, microvessel density and survival in patients with primary

- operable breast cancer // *Br J Cancer*. — 2008. — Vol. 99. — P. 1013–1019
55. Nagorsen D., Voigt S., Berg E., Stein H., Thiel E., Loddenkemper C. Tumor-infiltrating macrophages and dendritic cells in human colorectal cancer: relation to local regulatory T cells, systemic T-cell response against tumor-associated antigens and survival // *J Transl Med*. — 2007. — Vol. 5. — P. 62
56. Nasman A., Romanitan M., Nordfors C. et al. Tumor infiltrating CD8⁺ and Foxp3⁺ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — P. e38711
57. Ono M., Tsuda H., Shimizu C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. — 2012. — Vol. 132. — P. 793–805
58. Oudejans J.J., Harijadi H., Kummer J.A. et al. High numbers of granzyme B/CD8-positive tumour-infiltrating lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma biopsies predict rapid fatal outcome in patients treated with curative intent // *J Pathol*. — 2002. — Vol. 198. — P. 468–475
59. Pages F., Galon J., Dieu-Nosjean M.C. et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored // *Oncogene*. — 2010. — Vol. 29. — P. 1093–1102
60. Paulson K.G., Iyer J.G., Tegeder A.R. et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8⁺ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival // *J Clin Oncol*. — 2011. — Vol. 29. — P. 1539–1546
61. Pere H., Tanchot C., Bayry J. et al. Comprehensive analysis of current approaches to inhibit regulatory T cells in cancer // *Oncoimmunology*. — 2012. — Vol. 1. — P. 326–333
62. Petersen R.P., Campa M.J., Sperlazza J. et al. Tumor infiltrating Foxp3⁺ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients // *Cancer*. — (Philad.) — 2006. — Vol. 107. — P. 2866–2872
63. Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells // *Annu Rev Immunol*. — 2007. — Vol. 25. — P. 267–296
64. Salama P., Phillips M., Grieu F. et al. Tumor-infiltrating FOXP3⁺ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer // *J Clin Oncol*. — 2009. — Vol. 27. — P. 186–192
65. Sandel M.H., Dadabayev A.R., Menon A.G. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating dendritic cells in colorectal cancer: role of maturation status and intratumoral localization // *Clin Cancer Res*. — 2005. — Vol. 11. — P. 2576–2582
66. Sharma P., Shen Y., Wen S. et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2007. — Vol. 104. — P. 3967–3972
67. Shen Z., Zhou S., Wang Y. et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3⁺ Treg numbers and Foxp3⁺/CD8⁺ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer // *J Cancer Res Clin Oncol*. — 2010. — Vol. 136. — P. 1585–1595
68. Shimizu K., Nakata M., Hirami Y. et al. Tumor-infiltrating Foxp3⁺ regulatory T cells are correlated with cyclooxygenase-2 expression and are associated with recurrence in resected non-small cell lung cancer // *J Thorac Oncol*. — 2010. — Vol. 5. — P. 585–590
69. Soeda S., Nakamura N., Ozeki T. et al. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma // *Gynecol Oncol*. — 2008. — Vol. 109. — P. 122–128
70. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation // *J Leukoc Biol*. — 2009. — Vol. 86. — P. 1065–1073
71. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma // *N Engl J Med*. — 2010. — Vol. 362. — P. 875–885
72. Stumpf M., Hasenburger A., Riener M.O. Intraepithelial CD8-positive T lymphocytes predict survival for patients with serous stage III ovarian carcinomas: relevance of clonal selection of T lymphocytes // *Br J Cancer*. — 2009. — Vol. 101. — P. 1513–1521
73. Tjiu J.W., Chen J.S., Shun C.T. et al. Tumor-associated macrophage-induced invasion and angiogenesis of human basal carcinoma cells by cyclooxygenase-2 induction // *J Invest Dermatol*. — 2009. — Vol. 129. — P. 1016–1025
74. Tomsova M., Melichar B., Sedlakova I., Steiner I. Prognostic significance of CD3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma // *Gynecol Oncol*. — 2008. — Vol. 108. — P. 415–420
75. West N.R., Milne K., Truong P.T., Macpherson N., Nelson B.H., Watson P.H. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer // *Breast Cancer Res*. — 2011. — Vol. 13. — P. R126
76. Wolf D., Wolf A.M., Rumpold H. et al. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer // *Clin Cancer Res*. — 2005. — Vol. 11. — P. 8326–8331

Поступила в редакцию 05.07.2013

С. Д. Иванов

ПРЕДСКАЗАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИОНОВ ЖЕЛЕЗАФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Проведен обзор методов предсказания эффективности применения лучевой терапии (ЛТ) у крыс опухоленосителей глиом. Показано, что для успешного применения ЛТ может быть использован предиктивный показатель радиочувствительности ДНК крови (S-индекс), определенный *ex vivo* до начала лечения. Изучены эффекты введения минеральной железосодержащей воды (ЖСВ) как питьевой в качестве радиосенсибилизатора при ЛТ крыс с глиомами. Введение минеральной воды до облучения приводило к моноцитопении и снижению размеров опухоли на 21 сутки эксперимента по сравнению с контролем. Вероятно, это может определяться апоптозным и ферроптозным эффектами ЖСВ. Ферроптоз (Ф) — форма гибели клеток, зависящая от количества внутриклеточного железа, но не других металлов, морфологически и биохимически отличается от апоптоза, некроза и аутофагии. Ф способен интенсифицировать избирательную гибель опухолевых клеток, связанных, в частности, с мутациями генов семейства RAS. Перспективы повышения эффективности ЛТ опухоленосителей глиом могут быть связаны с селекцией больных по степени радиочувствительности (на основании величины S-индекса) и применением препаратов, содержащих ионы Fe^{2+} .

Ключевые слова: глиома, крысы, радиочувствительность ДНК крови, предсказание эффекта лучевой терапии, ионы железа, ферроптоз.

Несмотря на многочисленные попытки улучшить результаты лучевой терапии (ЛТ) больных глиомами, их выживаемость в течение последних 10 лет практически не изменяется [10, 30]. Мультиформная глиобластома (наиболее часто встречающаяся первичная опухоль головного мозга), как правило, скоротечно фатальна. Медиана выживаемости обычно меньше 1 года после установления диагноза и даже при лечении в наиболее благоприятных ситуациях большинство больных умирает в пределах 2 лет. Стандартная схема лечения включает хирургическое

удаление новообразования и последующую лучевую терапию с темозоломидом [30, 31].

Персонализированный подход, как один из путей повышения эффективности терапии, включает разработку методов тестирования чувствительности к известным терапевтическим средствам, а также мониторинг процесса лечения. Эти методы должны выделять субпопуляции пациентов, отличающиеся по своей предрасположенности к ответу на конкретные схемы лечения. Можно полагать, что резистентные к радиационно обусловленному апоптозу опухолевые клетки окажутся более чувствительными к сочетанным воздействиям, инициирующим апоптотические и неапоптотические процессы гибели, а в итоге появится возможность повысить эффективность лечения, в том числе, и лучевой терапии больных глиомами.

Целью настоящей работы явился поиск показателя, который позволит до начала адьювантной ЛТ определить вероятность её успешности у конкретного опухоленосителя, вести мониторинг лечения, а также показать возможность использования ионов железа в качестве радиомодификатора.

Методы предсказания

Актуальность предсказания успешного применения ЛТ и темозоломида после хирургической операции обусловлена гетерогенностью индивидуальной радиационной резистентности глиом, так как, будучи известной как эффективная, планируемая схема возможной адьювантной химиолучевой терапии на практике оказывается успешной не у всех опухоленосителей. К настоящему времени предсказания эффективности ЛТ у животных с глиомами осуществляется с помощью ряда подходов.

1. Оценка торможения роста опухоли *in vivo*:

— на основании показателя эффективности торможения роста размеров перевиваемой подкожно глиомы, что наиболее часто применяется в эксперименте [3,17]. Однако достоверность отличия этого показателя в сравнении с контролем выявляется достаточно поздно (ближе к терминальным этапам эксперимента), что снижает его предсказательную значимость.

— путём визуализации интракраниального изменения объёмов новообразования с помощью МРТ головного мозга в процессе лечения [14], что больше соответствует случаям из клинической практики.

Однако, результаты этих подходов могут быть получены лишь после начала терапии и в сравнении с исходным (контрольным) показателем, тогда как предсказание индивидуальной радиочувствительности целесообразнее определять в первую очередь не только в процессе лечения (в связи с известной нестабильностью генома опухолевых клеток), но и перед началом ЛТ, что может быть реализовано путём анализа крови.

2. Определение гематологических биомаркеров:

– *гемоцитологический показатель — повышение числа моноцитов и гранулоцитов в крови животных при увеличении размеров глиомы [3].*

Известно, что моноциты играют ключевую роль в иммунном ответе. Попадая из кровотока в ткани, они дифференцируются в макрофаги и миелоидные дендритные клетки [22]. Макрофаги фагоцитируют вторгшиеся в организм микроорганизмы и генерируют вспышку активных форм кислорода (АФК), являющихся компонентами системы защиты организма от инфекций [20]. Некоторые из индуцированных АФК могут привести к повреждениям ДНК (таким как, например, 8-оксигуанин и тимингликоль) следствием чего являются генетическая нестабильность, мутации, а в итоге — опухолеобразование [32]. Имеются данные, что гранулоциты и моноциты в организмах опухоленосителей оказывают противодействие иммунной системе в её реакции на рост новообразования [18]. Уменьшение этой помехи, по-видимому, должно повысить эффективность борьбы иммунной системы с опухолью. Активно обсуждается роль гранулоцитов и моноцитов в иммунном ответе организма на опухоль и способствовании этих клеток метастазированию [27, 29]. Было показано, что среди успешно пролеченных сунитинибом больных с опухолями желудочно-кишечного тракта наблюдалось снижение числа моноцитов в сравнении с пациентами, у которых заболевание прогрессировало [28]. Однако, этот гематологический показатель, в силу большой погрешности и неспецифичности изменений данного параметра, нельзя признать надёжным для предсказания эффективности ЛТ у опухоленосителей глиом.

– *диагностика по степени радиочувствительности ДНК нуклеоидов крови — S-индекса, определённого ex vivo.*

Ранее нами было обосновано путём анализа литературных данных и показано на результатах определения биохимического показателя в клинической практике [1, 2], что предсказать радиочувствительность новообразований и на основании этого успешность ЛТ у больных раком молочной железы или мочевого пузыря можно с использованием в качестве материала для анализа не только ткани опухоли, но и ДНК нуклеоидов крови онкологических больных. Именно этот подход был использован и для проведения биохимического тестирования у животных — опухоленосителей глиом. С помощью измерения S-индекса до начала лечения определялась реакция на тестирующее облучение ДНК пробы крови, содержащейся как в лейкоцитах и циркулирующих опухолевых клетках, так и в плазме, что позволяло более объективно и надёжно оценить радиационное воздействие на систему клеток крови и их микроокружения в организме опухоленосителя. Разработанный нами показатель основан на определении степени пострадиационного распада ДНК в пробе в течение 3 ч [6]. Сравнительные исследования с известными цитогенетическими параметрами выявили наличие корреляции между величиной S-индекса и числом нестабильных хромосомных aberrаций [5]. Так как определение разработанного нами показателя является более быстрым и простым, чем цитогенетического, а также не требует длительной инкубации выделенных лимфоцитов, то это может позволить осуществлять не только предсказание эффективности планируемой схемы ЛТ, но и мониторинг процесса лечения.

Модификация радиочувствительности при лучевой терапии опухоленосителей глиом

В связи с радиорезистентностью подавляющей части глиобластом, которая осложняет успешное проведение ЛТ у их опухоленосителей, необходимо или увеличивать дозу облучения (но при этом повышается риск появления неблагоприятных побочных эффектов), или вводить радиосенсибилизаторы. Поиск новых эффективных радиосенсибилизаторов является в настоящее время одной из актуальных задач в области ЛТ [25]. Вместе с тем, такие известные сенсибилизаторы как платиновые производные, 5-фторурацил, гемцитабин и другие не нашли широкого применения при ЛТ больных с глиомами. Более эффективным препаратом в таких случаях считается темозоломид [30]. Это соединение представляет собой ДНК-алкилирующий агент, который метилирует Об-гуанина, а также повышает активность каспазы-3. Для успешного применения темозоломида необходимо определять Об-метил-гуаниновую активность ДНК-метилтрансферазы и статус p53 белка в опухоли, так как эти показатели, будучи маркерами системы репарации ДНК и апоптоза, позволяют предсказать чувствительность к данному препарату клеток злокачественной глиомы конкретного пациента [21]. Однако эти маркеры, используемые для оценки чувствительности опухоли к темозоломиду, не могут быть использованы для мониторинга эффективности процесса ЛТ у больных с глиомами, так как процедура их определения сравнительно длительная (занимает несколько дней) и требует для анализа наличия образцов опухоли в процессе лечения. Таким образом, к настоящему времени среди вышеперечисленных показателей лишь индекс радиочувствительности ДНК нуклеоидов крови позволяет предсказать эффективность терапии и до её начала, и в процессе лечения.

Кроме того, возможно, что для предсказания эффективности ЛТ у больных глиобластомами нужны иные биомаркеры, чем определение чувствительности к темозоломиду. В этом аспекте показательно сравнение у одних и тех же опухоленосителей глиомы результатов определения предсказательных биомаркеров до начала ЛТ с её эффективностью [24]. Сопоставление полученных таким образом данных предсказания с торможением роста новообразований или его прогрессированием и смертью опухоленосителей в 80% случаев совпадало с величиной S-индекса больше или меньше 1,00, соответственно, и лишь в 40% — с чувствительностью или резистентностью образцов глиомы к темозоломиду.

Вместе с тем необходимо отметить, что продолжительность жизни опухоленосителя зависит

не только от успешного решения задачи редукции основного объёма опухоли, но и от воздействия на высокоинфильтративную природу глиом, изменения иммунных реакций организма при ЛТ и, вероятно, ряда других индивидуальных факторов. В связи с этим, данные о том, что применение темозоломида у пожилых пациентов с глиобластомами ухудшает психологическое состояние больного [16], также свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего поиска радиосенсибилизаторов.

Ионы железа как радиосенсибилизаторы при лучевой терапии

Катионы железа необходимы для переноса кислорода гемоглобином в эритроцитах, обеспечения энергетики организма путём дыхания (цикл Кребса), работы ферментов (каталаз, оксидаз и других), нормальной клеточной пролиферации и ряда других функций. Как недостаток железа в организме, так и увеличение концентрации этих ионов может привести к многочисленным негативным последствиям и, в частности, — к повреждению клеток и даже к их гибели [33]. Механизмы цитотоксичности Fe^{2+} включают образование активных форм кислорода (АФК), таких как перекись водорода, гидроксильного радикала, гидроперекисного радикала и супероксидного аниона, которые приводят к оксидативному стрессу. Попадая в клетку путем эндоцитоза, ионы железа могут стимулировать образование АФК различными путями. При высвобождении ионов железа в цитозоле они образуют хелатные комплексы с цитратами или аденозинфосфатами. Хелатированные ионы железа могут участвовать в реакциях Фентона и Хабера-Вайса и таким образом катализируют образование весьма активных гидроксильных радикалов, которые повреждают клеточные мембраны, белки и ДНК. Действие ионизирующего излучения приводит как к прямому повреждению клеточных компонентов, так и к расщеплению и ионизации молекул воды, что также ведёт к образованию АФК. Таким образом, ионы железа способны увеличить эффект ЛТ путем синергичного повышения образования АФК. Использование этого каталитического эффекта представлялось перспективным при лечении онкологических больных, так как появлялась возможность провести ЛТ при меньших общих дозах облучения, что позволяло снизить неблагоприятные побочные эффекты лучевого воздействия. Такой подход был успешно использован нами при экспериментальной ЛТ, где ионизирующая радиация применяется для разрушения новообразований опухоленосителя [8]. Позднее Н.И. Рябченко и соавт. [13] был установлен ряд

радиобиологических механизмов таких сочетанных воздействий. Эти авторы показали повышение содержания перекисных окислительных эквивалентов в сыворотке крови облученных и необлученных крыс, которым вводили ионы железа или его хелатные комплексы с цитратом, причем максимальный эффект наблюдался при введении Fe^{2+} и его комплексов.

Недавно в исследовании *in vitro* на культурах клеток рака молочной железы (MCF-7) были выявлены различия в образовании АФК после рентгеновского облучения в присутствии ионов Fe^{2+} , Fe^{3+} , а также наночастиц с этими ионами [26]. Было показано, что ионы Fe^{2+} в сочетании с рентгеновским облучением увеличивали образование АФК более чем в 2 раза в сравнении с необлучённым контролем. При этом, несмотря на более значительное повышение концентрации АФК при добавлении Fe^{3+} и наночастиц, ионы Fe^{2+} проявили наименьшую гетерогенность результатов, свидетельствующую о более надёжном радиосенсибилизирующем эффекте этих ионов, что является важным для применения такого подхода в клинике. Большая гетерогенность возрастания АФК в результате введения Fe^{3+} и наночастиц в сравнении с ионами Fe^{2+} может отражать действие еще каких-то механизмов, опосредующих такие воздействия.

Эффекты дополнительного введения ионов железа при ЛТ животных с глиомами

Известно, что ионы железа способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, причём после эритроцитов наибольшее количество железа содержат клетки головного мозга [11]. Нами высказано предположение, что увеличение продукции свободных радикалов путём введения ионов железа при ЛТ приведёт к увеличению числа повреждений в клетках глиомы и отразится в изменениях радиочувствительности ДНК нуклеоидов, которые можно использовать в качестве предсказательного маркера эффективности ЛТ.

Экспериментальная проверка этого предположения показала, что введение здоровым крысам минеральной железосодержащей воды (ЖСВ) с концентрацией $Fe^{2+} = 60-63$ мг/л в качестве питьевой при общем однократном γ -облучении в среднетальной дозе приводило, наряду с лимфопенией, к избирательному снижению количества гранулоцитов и эритроцитов в сравнении с облучённым контролем [7]. При изучении эффектов ЖСВ, вводимой в качестве питьевой до и после начала ЛТ животных опухоленосителей [8], в работе был использован штамм-35 перививной глиомы головного мозга, исходно индуцированной нитрозоэтилмочевинной в Киевском

НИИ нейрохирургии [12]. ЛТ крыс с перевитой подкожно в бедро глиомой осуществляли путём однократного локального рентгеновского облучения в дозе 15 Гр. Было показано, что гибель крыс с глиомами происходила с 20 по 81 день после облучения. Регрессионный анализ выявил отрицательную зависимость индивидуальной продолжительности жизни крыс (Т) от величины объема опухолей ($V_{оп}$) на 21 сутки после введения ЖСВ и облучения, которая могла быть описана следующим уравнением:

$$T \text{ (сутки)} = 61,64 - 0,62 \times V_{оп} \text{ (см}^3\text{)};$$

$$R = 0,755; P < 0,001.$$

Подкожный рост глиом у крыс без каких либо дополнительных воздействий уже в ранние сроки приводил к тенденции увеличения числа гранулоцитов и моноцитов, а к 21 дню эксперимента при увеличении размеров новообразований достоверно повышалось лишь количество моноцитов. Применение ЖСВ после облучения существенно не изменяло эти гематологические реакции в сравнении с немодифицированной ЛТ. В противоположность этому, введение Fe^{2+} перед началом ЛТ приводило уже в ранние сроки после облучения к уменьшению числа моноцитов и сопровождалось редукцией объёмов глиом в сравнении с контролем к 21 дню опыта, что отражало повышение эффективности лечения [8]. При положительных результатах ЛТ, отмеченных к 21 суткам в группах облученных животных, получавших ЖСВ, было зарегистрировано также снижение числа моноцитов в сравнении с нелечеными животными. Ранее аналогичная закономерность наблюдалась нами у крыс с глиомой при ЛТ, включающей введение иммуномодулятора — циклоферона [3]. Вместе с тем введение ионов железа с питьевой водой в течение 3 суток до лучевого воздействия приводило к более пролонгированному снижению числа моноцитов, чем только одно облучение глиомы в дозе 15 Гр [9]. Наблюдавшееся нами значимое снижение числа моноцитов крови (при отсутствии достоверного снижения числа лимфоцитов и гранулоцитов) у животных в ранние сроки после облучения опухолей и введения Fe^{2+} , согласуется с данными о гиперчувствительности моноцитов к ионизирующей радиации и окислительным агентам [15]. Эти авторы обнаружили, что в облучённых *in vitro* моноцитах нарушается не только эксцизионная репарация оснований, но и репарация двунитевых разрывов ДНК, причём апоптоз наблюдался в облучённых уже в дозе 0,5 Гр моноцитах, но не в более резистентных макрофагах и дендритных клетках. Моноциты участвуют в воспалительных реакциях, связанных с новообразованиями, и считаются одной из ключевых клеточных популяций, противодействующих иммунной системе организма в реак-

ции на злокачественные клетки [27, 29]. Таким образом, полученные в наших экспериментах данные о связи снижения числа моноцитов с повышением эффективности ЛТ при введении ионов железа согласуются с этой точкой зрения.

Весьма вероятно, что повышение гибели опухолевых клеток при ЛТ с предварительным введением железа в виде питьевой ЖСВ в сравнении с одним облучением было обусловлено, наряду с апоптозом, и такой формой клеточной гибели как ферроптоз.

Ферроптоз как аддитивный механизм пострадиационной гибели опухолевых клеток

Ещё в 1999 г. нами было показано, что пролонгированное введение ЖСВ в качестве питьевой приводило к сокращению продолжительности жизни здоровых крыс, облученных в дозе — 25 сГр, в сравнении с контрольными животными, которым дополнительно не вводили ионы Fe^{2+} [4]. Затем было установлено, что в результате введения ЖСВ животным-опухоленосителям в течение 30 суток до начала ЛТ происходило повышение радиочувствительности белых клеток крови и уменьшение роста объёмов глиом [8]. Недавно другими авторами в опытах *in vitro* было продемонстрировано, что гибель клеток фибросаркомы HT-1080 зависела от наличия железа в культуральной среде и отличалась от других форм гибели (апоптоза, некроза, аутофагии), так как не требовала для своего осуществления активации каспаз, высвобождения цитохрома С, повышения концентрации внутриклеточного кальция и некоторых других медиаторов известных программированных процессов гибели клеток [19]. Было показано, что обработка мутантных по NRAS-гену клеток фибросаркомы эрастином (индуктором RAS-избирательной гибели клеток) приводила к увеличению в цитозоле и липидах АФК уже через 2 ч после воздействия индуктора. Гибель клеток происходила при введении в питательную среду Fe^{2+} , но не других переходных металлов (Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+}), и не сразу, а некоторое время спустя после накопления АФК и, кроме того, она предотвращалась деферроксиамином — специфическим хелатором ионов железа. Для отличия от перечисленных выше форм клеточной гибели и необходимостью железа (но не других металлов) для этого процесса, он получил название ферроптоз (Ф).

Ф не может быть объяснён простым увеличением АФК путём реакции Фентона (т.е. только в зависимости от концентрации H_2O_2 , катализируемой железом), так как ферроптозная форма клеточной гибели, несмотря на то, что также индуцировалась H_2O_2 , обладала ещё и селективно-

стью в отношении опухолевых клеток, имеющих мутации генов, в частности, семейства RAS, которые наблюдаются примерно в 20–30% всех раковых новообразований [19]. Авторы установили, что процесс Ф в опухолевых клетках подавлялся ферростатином-1. Согласно данным этих авторов, для ферроптоза требуется *формирование АФК, зависящее от присутствия железа в течение пролонгированного времени до момента включения фактора, запускающего гибель клеток* (в случае ЛТ это радиация), что подтверждает полученные нами ранее данные на уровне организма [8]. В этих исследованиях была показана возможность торможения роста глиом путём применения при лучевой терапии ЖСВ, которая вводилась в течение 3 или 30 суток до облучения, но не после радиационного воздействия. Не исключено, что пролонгированное введение ЖСВ приводит к более значительному накоплению железа в клетке, включая её органеллы, так как морфологически Ф ассоциируется с возникновением электронноплотных митохондрий [19]. Таким образом, повреждающее действие ионизирующей радиации в большей степени будет катализироваться в органеллах опухолевой клетки. В настоящее время роль железа в механизмах этой формы клеточной гибели до конца остаётся ещё неясной. Возможно, она обусловлена одним или несколькими ферментами (в частности, НАДФН-оксидазой), функционирующими как часть комплексного механизма оксидативной гибели клетки.

Повышение эффективности лучевой терапии животных с глиомами путём селекции опухоленосителей по радиочувствительности к введению ионов железа

Использование предсказательных показателей должно позволять более тщательно отбирать пациентов для возможных схем терапии. Разработанный нами предсказательный показатель радиочувствительности ДНК крови — S-индекс был апробирован для селекции крыс опухоленосителей с целью более эффективного применения ЛТ.

ЖСВ была применена как при оценке радиочувствительности ДНК проб крови *ex vivo* у крыс линии Вистар с перевитым подкожно штаммом глиомы-35, так и в качестве питьевой перед ЛТ опухоленосителей [24]. Животные с глиомами исходно имели величины S-индекса меньше 1,0 ($0,73 \pm 0,05$ отн. ед.), что являлось свидетельством их радиорезистентности. Предсказательное тестирование проб крови этих крыс *ex vivo* с добавкой ЖСВ показало, что у 50% опухоленосителей радиочувствительность в пробах повышалась (величина S-индекса у них возрастала до $1,52 \pm 0,13$ отн. ед.), тогда как у других 50% животных пробы крови оставались радиорезистентными (у них величина S-индекса составила $0,47 \pm 0,06$ отн. ед.). После тестирования радиочувствительности крысам вводили в качестве питьевой ЖСВ в течение 3 суток до облучения в дозе 15 Гр. Оказалось (табл. 1), что период роста объёма глиомы до размеров, соизмеримых с общим объёмом мозга крыс ($2,6 \text{ см}^3$), у радиочувствительных особей (4-я группа) был в 2,5 раза более длительным в сравнении с аналогичным параметром у крыс 2-й группы с контрольно облучённой опухолью без добавки ЖСВ. Достоверное уменьшение размеров глиом крыс 4-й группы по сравнению с объёмом опухолей контрольных животных наблюдались и к 25 суткам — сроку гибели всех особей 1-й группы [24]. Вместе с тем предварительное введение ЖСВ до начала ЛТ крысам 3-й и 4-й групп приводило к значимому увеличению средней продолжительности их жизни в сравнении с необлучёнными животными опухоленосителями.

Как следует из полученных данных, предварительное тестирование животных с использованием S-индекса как показателя радиочувствительности, позволяет до начала лечения отобрать особей для эффективной лучевой терапии, а также предсказать более успешное применение радиомодификатора, например, ионов двухвалентного железа.

Возможность использования S-индекса для определения изменений радиочувствительности

Таблица 1

Изменения показателей динамики роста глиомы и выживаемости в группах экспериментальных животных

Оцениваемые показатели	Группы животных			
	1 Крысы с глиомами	2 Крысы с глиомами + 15 Гр	3 Радиорезистентные крысы с глиомами + ЖСВ + 15 Гр	4 Радиочувствительные крысы с глиомами + ЖСВ + 15 Гр
Средний период роста опухоли до объёма $2,6 \text{ см}^3$ (сутки)	$5,3 \pm 1,3$	$5,6 \pm 0,4$	$9,2 \pm 1,6$	$13,9 \pm 2,4^{1,2}$
Средняя продолжительность жизни крыс (сутки)	$19,9 \pm 2,6$	$33,0 \pm 5,4$	$37,3 \pm 3,0^1$	$42,7 \pm 5,2^1$

Примечание — знаками ^{1,2} помечены значения, достоверно ($p < 0,01$) отличающиеся от величин в соответствующих группах животных.

больных в процессе ЛТ больных лимфомой Ходжкина была показана нами ранее [23].

Перспективы применения

Результаты экспериментальной ЛТ животных-опухоленосителей, рассмотренные в настоящей работе, показали, что определение величины показателя радиочувствительности ДНК нуклеоидов крови *ex vivo* — S-индекса дало возможность объективно оценить радиационное воздействие на систему клеток крови и их микроокружения в конкретном организме, что может позволить в перспективе индивидуально модифицировать схему лечения, например, с помощью Fe²⁺-содержащих радиосенсибилизаторов. Использование ЖСВ до облучения позволяет снизить число моноцитов, при этом подавляется рост объёма глиом, что отражает повышение эффективности лечения, вероятно, с вовлечением и такой формы клеточной гибели как ферроптоз.

Выбор тактики лечения и её коррекции в ходе терапии должны быть осуществлены с учётом индивидуальных особенностей пациентов, определённых с помощью соответствующих биомаркеров. Возможность использовать эти тесты до и после начала терапии путём соответствующего анализа крови указывает на более высокую практическую ценность таких предсказательных подходов по сравнению с гистологическими тестами, которые определяются лишь до начала лечения и не позволяют оперативно оценить эффект генетической нестабильности опухолевых клеток в процессе лечения пациента. Внедрение в клиническую практику методов персонализированной медицины на основании анализа ДНК крови может существенно повысить эффективность адьювантной терапии и таким образом сократить смертность не только от самих заболеваний, но и от неадекватно назначенных терапевтических средств.

Таким образом, величина S-индекса может быть использована качестве предсказательного показателя эффективности планируемого лечения и его мониторинга и есть основания полагать, что этот маркер, также как и определённые режимы введения железосодержащих препаратов в перспективе могут быть апробированы в клинических испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов С.Д. Прогнозирование эффективности лучевой терапии при комбинированном лечении онкологических больных // *Вопр. онкол.* — 2008. — Т. 54. — С. 483–489.
2. Иванов С.Д. Предиктивные биохимические маркеры ответа на лучевую и химиолучевую терапию онкологич-

- ческих больных // *Биомед. химия.* — 2012. — Т. 58. — С. 635–650.
3. Иванов С.Д., Коваленко А.Л., Кованько Е.Г. и др. Применение циклоферона при экспериментальной лучевой терапии опухолей. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45. — С. 292–297.
4. Иванов С.Д., Кованько Е.Г., Ямшанов В.А. Изменения ДНК крови при малых дозах радиационно-химических воздействий и сокращение продолжительности жизни животных. // *Клин. геронтол.* 1999. — № 3. — С. 21–29.
5. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Кованько Е.Г. и др. Сравнительная оценка пострадиационных генотоксических эффектов в клетках млекопитающих биохимическими и цитогенетическими методами. // *Бюл. эксперим. биол.* — 2006. — Т. 142. — С. 635–638.
6. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Маслюкова Е.А. Способ определения показаний к проведению органосохраняющего лечения больных раком мочевого пузыря / Пат. на изобр. № 2319963. Бюл. № 8 от 20.03.2008.
7. Иванов С.Д., Кованько Е.Г., Ямшанов В.А. Влияние дополнительного введения ионов железа на продолжительность жизни облучённых животных // *Усп. геронтол.* — 2010. — Т. 24. — № 1. — С. 81–85.
8. Иванов С.Д., Семенов А.Л., Кованько Е.Г. и др. Влияние дополнительного введения ионов железа на эффективность лучевой терапии животных с глиомами // *Вопр. онкол.* — 2010. — Т. 56. — С. 691–699.
9. Иванов С.Д., Семёнов А.Л., Михельсон В.М. и др. Эффекты дополнительного введения ионов железа при лучевой терапии животных-опухоленосителей // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 2013. — Т. 53. — № 3. — С. 234–242.
10. Карташев А.В., Виноградов В.М. Послеоперационная химиолучевая терапия больных с глиобlastомами головного мозга // *Вопр. онкол.* — 2008. — Т. 54. — № 4. — С. 471–474.
11. Кудрин А.В., Громова О.А. // *Микроэлементы в иммунологии и онкологии.* / М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 544 с.
12. Ромоданов А.П., Жмарева Е.Н., Буценко О.И. Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нитрозометилмочевины, адриабластина и фторфурана на модели глиом с различной скоростью роста // *Вопр. нейрохир.* — 1983. — Вып. 4. — С. 11–18.
13. Рябченко Н.И., Иванник Б.П., Рябченко В.И., Дзиковская Л.А. Влияние ионизирующего излучения, введения ионов железа и их хелатных комплексов на оксидативный статус сыворотки крови крыс // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 2011. — Т. 51. — № 2. — С. 229–232.
14. Шевцов М.А., Хачатрян В.А., Поздняков А.В. и др. Шаперонная терапия в модели интракраниальной глиобlastомы крыс // *Вопр. онкол.* — 2012. — Т. 58. — С. 653–657.
15. Bauer M., Goldstein M., Christman M. et al. Human monocytes are severely impaired in base and DNA double-strand break repair that renders them vulnerable to oxidative stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108. — P. 21105–21110.
16. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma. // *Cancer. (Phlad.)* — 2009. — Vol. 115. — P. 3512–3518.

17. Chirasani S.R., Markovic D.S., Synowitz M. et al. Transferrin-receptor-mediated iron accumulation controls proliferation and glutamate release in glioma cells // *J. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 87. — P. 153–167.
18. Cortez-Retamoto V., Etzrodt M., Newton A. et al. Origins of tumor-associated macrophages and neutrophils // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2012. — Vol. 109. — P. 2491–2496.
19. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell.* — 2012. — Vol. 149. — P. 1060–1072.
20. Durackova Z. Some current insight into oxidative stress. // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 59. — P. 459–469.
21. Hermisson M., Klump A., Wick W. et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 96. — P. 766–776.
22. Hume D.A. The mononuclear phagocyte system // *Curr. Opin Immunol.* 2006. — Vol. 18. — P. 49–59.
23. Ivanov S., Korytova L., Yamshanov V. et al. Radiosensitivity prognosis by radiation therapy of patients with Hodgkin's disease. // *Progr. Radio-Oncology VI*, Eds H.D.Kogelnik, F. Sedlmayer. Salzburg, Austria. — 1998. — P. 569–573.
24. Ivanov S.D., Semenov A.L., Kovan'ko E.G., Yamshanov V.A. Blood DNA radiosensitivity may be predictive for efficacy of experimental glioma irradiation: An animal study. // *Acta Neurochirurgica.* — 2013. — Vol. 116. — Suppl. — P. 151–154.
25. Katz D., Ito E., Liu F.F. On the path to seeking novel radiosensitizers // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009. — Vol. 73. — P. 988–996.
26. Klein S., Sommer A., Distel L.V.R. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as radiosensitizer via enhanced reactive oxygen species formation. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 425. — P. 393–397.
27. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature.* — 2008. — Vol. 454. — P. 436–444.
28. Norde-Zfoni A., Desai J., Manola J. et al. Blood-based biomarkers of SU11248 activity and clinical outcome in patients with metastatic imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2643–2650.
29. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer // *J. Immunology.* — 2009. — Vol. 182. — P. 4499–4506.
30. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 987–996.
31. Stupp R., Hegi M.E., Gilbert M.R., Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4127–4136.
32. Tudek B., Winczura A., Janik J. et al. Involvement of oxidatively damaged DNA and repair in cancer development and aging. // *Amer. J. Transl. Res.* — 2010. — Vol. 2. — P. 254–284.
33. Weissleder R., Stark D.D., Engelstad B.L. et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. // *Amer. J. Roentgenol.* — 1989. — Vol. 152. — P. 167–173.

Поступила в редакцию 05.07.2013

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.65-006.6-073

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, №4

*А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Д.В. Рыжкова, М.И. Школьник, Т.Т. Андабеков,
М.И. Мостова, С.В. Шатик, Н.А. Костеников, В.В. Зайцев, М.С. Тлостанова,
А.А. Станжевский, А.А. Панфиленко, А.А. Арзуманов, В.В. Метелёв, Ю.Р. Илющенко*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ¹¹C-ХОЛИНОМ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Внедрение в клиническую практику технологии совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) позволяет в рамках одного исследования выявить структурно-функциональные особенности патологии. Тридцати двум больным выполнена ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, из них 5 пациентов — с РПЖ, 3 — с хроническим простатитом, 24 пациента — с биохимическим рецидивом РПЖ. ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином обладает высокой диагностической эффективностью в определении местного рецидива и метастазов РПЖ у пациентов с биохимическим рецидивом заболевания. На основании результатов визуального анализа невозможно дифференцировать РПЖ от заболеваний простаты доброкачественной природы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, биохимический рецидив.

РПЖ является одним из наиболее распространенных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста: в структуре онкологической заболеваемости большинства развитых стран он занимает 1 место. При этом смертность от РПЖ среди онкологических заболеваний, как правило, уступает только раку легкого [20]. Высокие показатели смертности и частота возникновения РПЖ обуславливают необходимость поиска наиболее информативных технологий диагностики этого заболевания.

Одной из актуальных проблем онкоурологии является индикация рецидивной опухоли после радикального лечения РПЖ (радикальной простатэктомии или лучевой терапии). В настоящее время основным методом диагностики биохимического рецидива РПЖ является исследование уровня простатического сывороточного антигена (ПСА) сыворотки крови, а скорость прироста

ПСА и время его удвоения иногда используют для определения дальнейшей тактики лечения больных. Тем не менее, повышение концентрации опухолевого маркера наблюдается как при местном рецидиве, так и при метастатическом процессе, поэтому идентификация рецидивного очага позволит выбрать оптимальную тактику лечения и определить прогноз заболевания [11].

Среди методов лучевой визуализации для диагностики рецидива РПЖ применяются: биопсия ложа удаленной железы, ультразвуковое исследование, остеосцинтиграфия, компьютерная и магниторезонансная томография. По мнению некоторых исследователей, их диагностическая ценность ограничена, особенно у пациентов с уровнем общего ПСА менее 5 нг/мл и временем его удвоения более 10 мес. [4, 5, 10, 13].

Внедрение в клиническую практику технологии совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) позволяет в рамках одного исследования выявить структурно-функциональную патологию, а именно определить наличие первичного опухолевого очага или местного рецидива опухоли и оценить объем метастатического распространения. В зарубежной литературе представлен большой материал, касающийся диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином при заболеваниях предстательной железы [3, 9, 15, 16]. Однако отечественные публикации о диагностических возможностях ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином отсутствуют.

Настоящее исследование является первым опытом использования ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в Российской Федерации для диагностики РПЖ.

Материал и методика

Исследовано 32 больных с заболеваниями ПЖ, из них 5 пациентов с доказанным РПЖ на основании результатов клиничко-лабораторного и морфологического исследо-

ваний, 3 человека с длительным анамнезом хронического простатита, высоким титром ПСА и отсутствием опухолевого роста при гистологическом исследовании, а также 24 пациента с установленными лабораторными признаками рецидива РПЖ. 16 пациентам с биохимическим рецидивом заболевания в прошлом была выполнена радикальная позадилоночная простатэктомия, 8 больным проведено лучевое лечение по радикальной программе. Признаком биохимического рецидива после радикальной простатэктомии считали уровень общего ПСА, равным или превышающим 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях [1, 2, 12]. Определение биохимического рецидива РПЖ после лучевой терапии было основано на повышении уровня ПСА на 2 нг/мл относительно его наименьшего уровня (надира), зарегистрированного после окончания лечения [17].

Радиофармацевтический препарат (РФП) ^{11}C -холин вводили внутривенно струйно активностью 300 МБк/м² поверхности тела пациента за 5 мин. до начала процедуры ПЭТ. Позитронную эмиссионную томографию выполняли на аппарате «Discovery 690» (GE). Процедура включала в себя трансмиссионное и эмиссионное сканирование. Первое выполняли с помощью низкодозной компьютерной томографии (напряжение на трубке — 120 кV, сила тока выбиралась автоматически в режиме Smart в диапазоне 50–150 мА, скорость вращения трубки — 0,5 сек.) для формирования аттенуационного файла. Сразу за трансмиссионным следовало эмиссионное сканирование в объеме «все тело» — 12–14 кроватей (участков сканирования, на которые разбивается всё ПЭТ исследование) в зависимости от роста пациента, длительность одной кровати составляла 2,5 минуты длина 15,5 см. Реконструкцию выполняли с помощью OSEM-алгоритма. Анализ ПЭТ-изображения выполняли визуально два независимых исследователя. При несовпадении мнений двух исследователей к интерпретации результатов привлекался третий эксперт.

Результаты

У всех пациентов с РПЖ при ПЭТ регистрировался высокий уровень накопления ^{11}C -холина в ткани предстательной железы (рис. 1). Патологическая гиперфиксация РФП, как правило, была неоднородной. Следует признать, что аналогичный характер накопления радиоиндикатора нами наблюдался и в случаях хронического простатита (рис. 2).

У 16 пациентов с признаками биохимического рецидива при ПЭТ обнаружены признаки местного рецидива опухоли (рис. 3), из них 9 человек (56%) в прошлом перенесли радикальную простатэктомию и 8 больных (100%) получали лучевую терапию по радикальной программе. Определенные трудности в визуализации патологического очага вызывало физиологическое накопление РФП в полости мочевого пузыря и по ходу прямой кишки.

Вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов было отмечено у 9 пациентов (37,5%), причем в 3 случаях размеры пораженных лимфоузлов были в пределах нормы, поэтому на основании результатов компьютерной томографии метастазы выявлены не были (рис. 4). В большинстве случаев наблюдалось одностороннее или двухстороннее поражение лимфоуз-

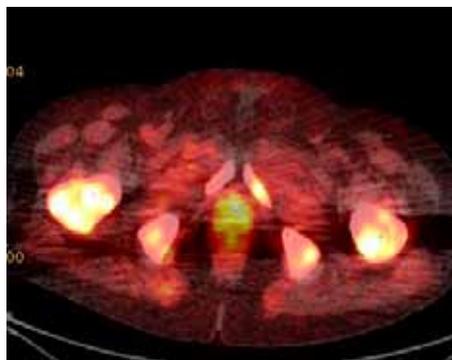


Рис. 1. ПЭТ с холином. Рак предстательной железы. Гиперфиксация РФП очагового характера определяется в предстательной железе (SUV_{макс}=4,8).



Рис. 2. ПЭТ с холином. Хронический простатит. В предстательной железе регистрируется повышенная гиперфиксация РФП очагового характера (SUV_{макс}=5,0).

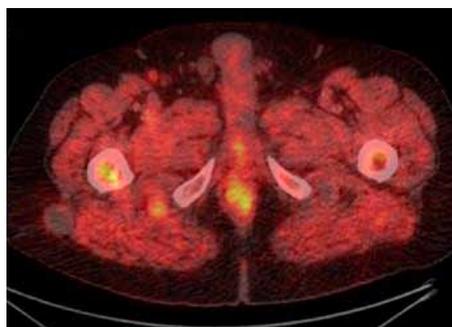


Рис. 3. ПЭТ с холином. Местный рецидив рака предстательной железы после простатэктомии. Гиперфиксация РФП в ложе удаленной предстательной железы.



Рис. 4. ПЭТ с холином. Вторичное поражение общих подвздошных лимфатических узлов при раке предстательной железы. Гиперфиксация РФП в неувеличенных в размерах (до 7 мм) лимфатических узлах общих подвздошных групп с обеих сторон.

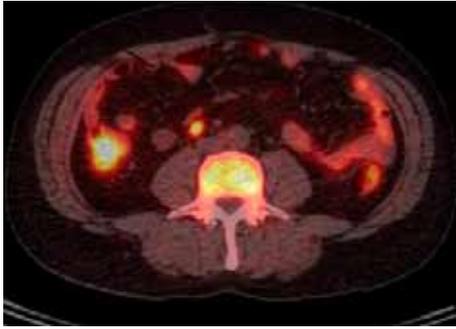
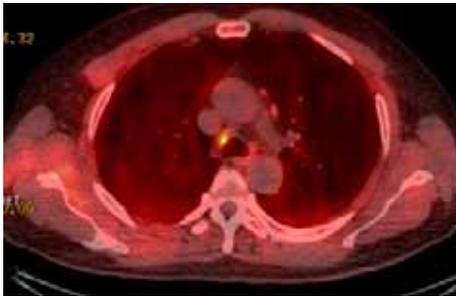
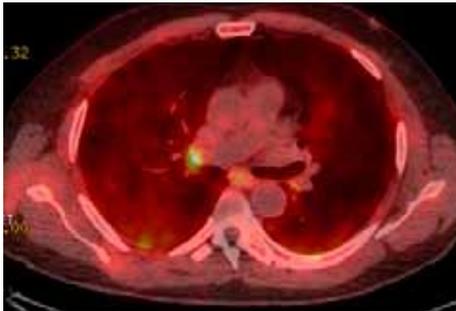


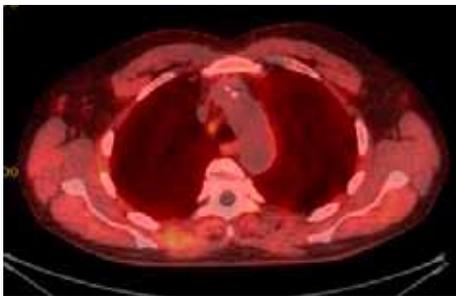
Рис. 5. ПЭТ с холином. Вторичное поражение забрюшинных лимфатических узлов при раке предстательной железы. Гиперфиксация РФП в проекции лимфатических узлов паракавальной группы на уровне L3-4 (SUV_{макс}=6,0).



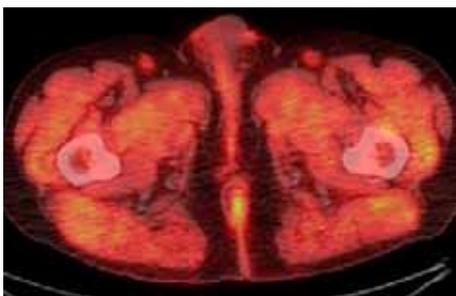
A



B



C



D

Рис. 6. ПЭТ с холином. Повышенное накопление РФП в медиастинальных (паратрахеальных)(А), бронхопюльмональных справа (Б), подмышечных (С) и паховых (D) лимфатических узлах.

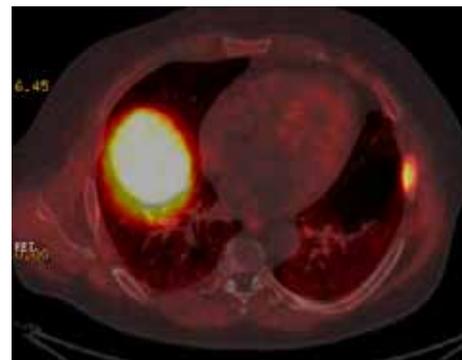


A

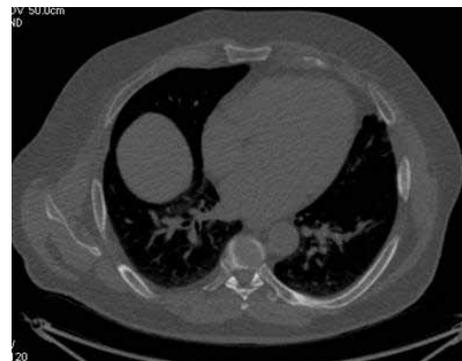


B

Рис. 7. ПЭТ с холином. Вторичное множественное поражение костей (кости черепа, грудина, позвонки шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов) у пациента с раком предстательной железы. МоноПЭТ (А), совмещенное ПЭТ/КТ-изображение (В).



A



B

Рис. 8. ПЭТ с холином. Вторичное поражение 7 ребра слева по средней подмышечной линии у пациента с раком предстательной железы. Совмещенное ПЭТ/КТ изображение (А), компьютерная томография (В).

лов подвздошных и запирательных групп. Однако у 3 больных патологическое накопление РФП было зарегистрировано в забрюшинных лимфатических узлах (рис. 5).

Следует отметить, что в 93,7% случаев отмечалась интенсивная гиперфиксация ^{11}C -холина в лимфоузлах паховых, подмышечных, медиастинальных и бронхопульмональных групп (рис. 6). Учитывая симметричность поражения, а также нетипичную локализацию для лимфогенных метастазов РПЖ, выявленные изменения трактовались нами как воспалительные.

Костные метастазы зарегистрированы у 8 пациентов (30%) (рис.7), при этом в четверти случаев на компьютерных томограммах в проекции очагов патологической аккумуляции РФП не было выявлено деструктивно-склеротической перестройки костной ткани (рис. 8).

У 2 пациентов с лабораторными признаками биохимического рецидива очаги патологической гиперфиксации ^{11}C -холина обнаружены не были. В обоих случаях отмечался относительно низкий уровень ПСА, который составлял 0,7 и 1,6 нг/мл.

Физиологическое накопление ^{11}C -холина нами отмечено в слюнных железах, щитовидной железе, печени, селезенке, надпочечниках, поджелудочной железе, по ходу кишки, в паренхиме почек, мочеточниках и мочевом пузыре.

Обсуждение

Успех лечения онкологических заболеваний в первую очередь определяется точной и своевременной диагностикой — выявлением первичного очага и оценкой распространенности опухолевого заболевания. В настоящее время врачи-онкологи обладают богатым арсеналом современной диагностической техники, в том числе гибридными системами, предназначенными для одномоментной анатомической и функциональной визуализации патологических изменений. Результаты нашего исследования убедительно демонстрируют высокую эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином для идентификации местного рецидива или отдаленных метастазов, что согласуется с данными других исследователей [14].

Несмотря на высокую чувствительность в выявлении первичного опухолевого очага, нами констатируется недостаточная опухоеспецифичность ^{11}C -холина. Мы полагаем, что появление ложноположительных результатов связано, в первую очередь, с воспалительным процессом в предстательной железе, а также лимфатических узлах паховой, медиастинальной и подмышечной областей, которые не относятся к типичным коллекторам метастазирования РПЖ и наблюдались у большинства пациентов.

В ранее проведенных исследованиях с использованием в качестве радиоиндикатора ^{11}C -холина также отмечена его высокая аккумуляция в неизменной ткани предстательной железы или при ее доброкачественной гиперплазии, что служило причиной ложноположительных результатов, а также в лимфатических узлах [6–8, 15, 18, 20]. Эти авторы предполагают, что высокий захват ^{11}C -холина в участках воспаления обусловлен повышением проницаемости клеточных мембран за счет усиления процессов диффузии и активного трансмембранного транспорта. Тем не менее, в литературе встречаются работы, указывающие на возможность дифференциальной диагностики РПЖ и простатита на основании значений стандартизованного показателя накопления (SUV). Так, в исследовании B.Scher и соавт. [19] выявлено достоверное различие между средними значениями SUV при РПЖ и заболеваниях доброкачественной природы ($4,3 \pm 1,7$ против $3,3 \pm 0,9$; $p = 0.027$). Аналогичные результаты были получены в более раннем исследовании S.N. Reske и соавт. [15]. Учитывая немногочисленную выборку, в настоящей работе мы не проводили углубленный количественный анализ аккумуляции ^{11}C -холина при злокачественных новообразованиях и простатите, однако, планируем выполнить его в наших последующих исследованиях.

Ложноотрицательные результаты, на наш взгляд, обусловлены малым размером опухолевых очагов, о чем может косвенно свидетельствовать низкий уровень ПСА. В работе G.Giovacchini и соавт. [7], направленной на изучение взаимосвязи между степенью накопления ^{11}C -холина и уровнем ПСА, отмечено, что при низких значениях последнего, как правило, результаты ПЭТ будут отрицательными. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ отмечено, что при уровне ПСА $< 1 \text{ ng/ml}$ выполнять ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином нецелесообразно [11].

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином обладает высокой диагностической эффективностью в отношении определения местного рецидива и метастазов РПЖ у пациентов с биохимическим рецидивом заболевания. На основании результатов визуального анализа невозможно дифференцировать РПЖ от заболеваний предстательной железы доброкачественной природы. Требуется детальное изучение количественных показателей интенсивности накопления ^{11}C -холином при различных заболеваниях предстательной железы.

Литература

1. Aus G., Abbou C.C., Pacik D. et al. EAU guidelines on prostate cancer // *Europ. Urol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 97–101.

2. Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P. et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus // *Int J Clin Pract.* — 2004. — Vol. 58. — P. 382–390.
3. Castellucci P., Fuccio C., Nanni C., et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-choline PET / CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy // *J. Nucl. Med.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1394–1400.
4. Cher M.L., Bianco F.J. Jr., Lam J.S. et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific anti-gen elevations after radical prostatectomy // *J Urol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 387-91.
5. Choueiri T.K., Dreicer R., Paciorek A. et al. A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy // *Ibid.* — 2008. — Vol. 179. — P. 906–910
6. Farsad M., Schiavina R., Castellucci P. et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis // *J Nucl Med.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1642–1649.
7. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy // *Europ J Nucl Med Mol Imaging.* — 2010. — Vol. 37. — P. 301–309.
8. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E., et al. [(11)C] choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy // *Ibid.* — 2008. — Vol. 35. — P. 1065–1073.
9. Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy // *Ibid.* — 2010. — Vol. 37. — P. 1106–1116.
10. Gomez P., Manoharan M., Kim S.S., Soloway M.S. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 94. — P. 299–302.
11. Heidenreich A, Bastian P.J, Bellmunt J. et al. Prostate cancer // *EAU guidelines.* — 2013. — P. 114 — 125.
12. Moul J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer // *J Urol.* — 2000. — Vol. 163 — P. 1632–1642.
13. Okotie O.T., Aronson W.J., Wieder J.A. et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy // *Ibid.* — 2004. — Vol. 171. — P. 2260–2261
14. Picchio M., Briganti A., Fanti S. et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer // *Europ Urol.* — 2011. — Vol. 59. — P. 51–60
15. Reske S.N., Blumstein N.M., Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy // *Europ J Nucl Med Mol Imaging.* — 2008. — Vol. 35. — P. 9–17.
16. Richter J.A., Rodriguez M., Rioja J. et al. Dual tracer (11) C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment // *Mol Imaging Biol.* — 2010. — Vol. 12. — P. 210–217.
17. Roach III M., Hanks G., Thames Jr. H., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2006. — Vol. 65. — P. 965–974
18. Scattoni V., Picchio M., Suardi N. et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retroperitoneal lymphadenectomy // *Europ Urol.* — 2007. — Vol. 52. — P. 423–429
19. Scher B., Seitz M., Albinger W. et al. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer // *Europ J Nucl Med Mol Imaging.* — 2007. — Vol. 34. — P. 45–53
20. Schwarzenbock S., Souvatzoglou M., Krause B.J. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer // *Theranostics.* — 2012. — Vol. 2. — P. 318–330

*A.M. Granov, L.A. Tyutin, D.V. Ryzhkova,
M.I. Shkolnik, T.T. Andabekov, M.I. Mostova,
S.V. Shatik, N.A. Kostenikov, V.V. Zaitsev, M.S.
Tlostanova, A.A. Stanzhevsky, A.F. Panfilenko, A.A.
Arzumanov, V.V. Metelev, Yu.R. Ilyushchenko*

THE FIRST EXPERIENCE OF USAGE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH ¹¹C-CHOLINE IN PROSTATE CANCER (PC)

Russian Research Center of Radiology and Surgical
Technologies, St. Petersburg

Introduction into clinical practice of combined positron emission technology and computer tomography (PET / CT) allows in one study to identify structural and functional abnormalities. The study involves 32 patients who underwent PET / CT with ¹¹C-choline, including 5 patients with prostate cancer (PC), 3 — with chronic prostatitis and 24 — with biochemical PC recurrence. PET / CT with ¹¹C-choline has a high diagnostic efficacy in detection of local recurrence and PC metastases in patients with biochemical PC recurrence. The results of visual analysis do not permit to distinguish PC from benign prostate diseases.

Key words: prostate cancer, PET-CT with ¹¹C-choline, biochemical relapse

Поступила в редакцию 05.07.2013

*А.М. Гранов, Р.А. Шалек, Д.Л. Карлин, В.М. Виноградов, Н.Н. Ялыныч,
Т.В. Пушкарёва, О.П. Заргарова, С.В. Герасимов, Ю.А. Кошкин*

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОННОЙ РАДИОХИРУРГИИ ЭНДОСЕЛЛЯРНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

С 1975 г протонная радиохirurgия проведена 465 пациентам с эндоселлярными аденомами гипофиза. Лечение проводилось на синхроциклотроне ПИЯФ (1000 МэВ, г. Гатчина), однократно, методом «напролёт».

При пролактинсекретирующих аденомах клиническая ремиссия отмечена у 80% пациентов, стабилизация — в 15% случаев. У 21 пациентки наступившие беременности закончились рождением здоровых детей, причем 4 пациентки родили дважды. Полная клиническая ремиссия наблюдалась у 92% больных с болезнью Иценко-Кушинга. Стойкое излечение и полная нормализация показателей соматотропного гормона отмечались в отдалённые сроки наблюдения у 86% больных акромегалией. При этом у подавляющего числа пациентов не отмечено развития вторичной гормональной недостаточности. Клиническое излечение при гормонально-неактивных аденомах составило 95%. Проведение протонного облучения не сопровождалось серьёзными, угрожающими жизни осложнениями.

Ключевые слова: протонная терапия, стереотаксическая радиохirurgия, узкие пучки, аденомы гипофиза

Стереотаксическая радиохirurgия — это проведение высоких доз ионизирующего излучения к небольшим патологическим образованиям, обычно до трёх сантиметров в наибольшем размере за одну или две фракции.

В 1975 г в ЦНИРРИ было создано отделение протонной терапии на базе синхроциклотрона ЛИЯФ (ныне — ПИЯФ) им. Б.Н. Константинова в г. Гатчина. Основателем и непосредственным участником, доказавшим в экспериментах, а затем и на больных эффективность и безопасность применения узкого пучка протонов энергией 1000 МэВ, был выдающийся радиолог Б.А. Коннов [5,22]. С учетом малого рассеяния высокоэнергетического пучка, можно было создать дозное поле с резким градиентом дозы за пределами мишени. Для этого использовалось

однократное облучение напролет с применением двухосевого маятникового качания, сочетания ротации и конвергенции. В результате при облучении малых мишеней достигалось высокое отношение дозы в очаге к дозе на поверхности объекта — 200:1 [1,2]. Всего с 1975 г по настоящее время на синхроциклотроне ПИЯФ проведено 1341 сеансов протонной стереотаксической радиохirurgии (ПСПХ), 465 из них, т.е. 35% от общего числа, по поводу аденом гипофиза. Второй патологией, при которой успешно применялась ПСПХ по аналогичной методике с подведением в изоцентр 40–60 Грей (Гр) — артериовенозные мальформации головного мозга [10]. Проведено 499 (37%) сеансов ПСПХ этой категории больных. Распределение больных по нозологическим формам, прошедших ПСПХ, представлено в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, прошедших ПСПХ

Нозологические формы	Число больных	Максимальная очаговая доза (Гр)
Рак молочной железы	191	90–150
Рак предстательной железы	121	90–150
Офтальмопатия	29(1)*	80–120
Диабетическая ретинопатия	25	80–120
Аденомы гипофиза: Болезнь Иценко-Кушинга Пролактинома Соматотропинома Гормонально-неактивная	108(1)* 117 205(3)* 35	80–120
Мальформации головного мозга: Артериовенозные Артериальные Эпилепсия	499(145)* 6 5	40–80

* Повторная протонная радиохirurgия

Методика облучения и характеристика пациентов

Для обеспечения стереотаксического облучения был разработан комплекс оборудования, позволяющий осуществлять наведение протон-

ного пучка излучения точно в центр мишени. Методика подготовки и проведение процедуры протонной радиохирургии были неоднократно опубликованы ранее [3, 5, 9, 10].

До и после сеанса ПСРХ обязательно проводятся обзорные рентгенограммы черепа в двух проекциях (радиоавтографов) в рабочем пучке, верифицирующих совмещение центра мишени с изоцентром (рис. 1).

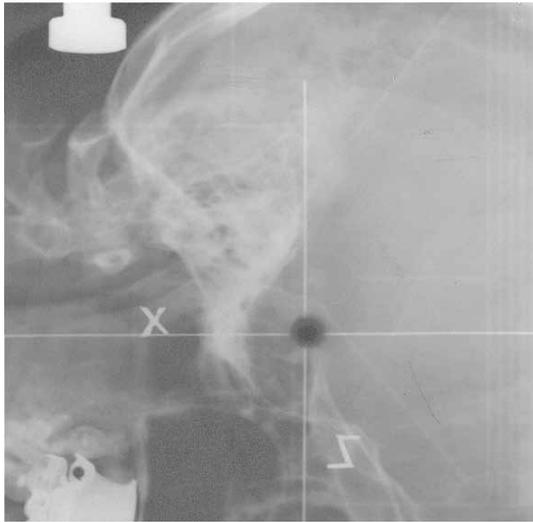


Рис. 1. Радиоавтограф протонного пучка

Физико-технические условия облучения во всех случаях схожие. Дозные поля, применяемые при данной методике облучения, характеризуются резко выраженным максимумом поглощенной дозы в центре зоны воздействия. Изодозы от 90% до 30% во фронтальной проекции представлены на рис. 2 имеют форму, близкую к форме эллипса [11,14].

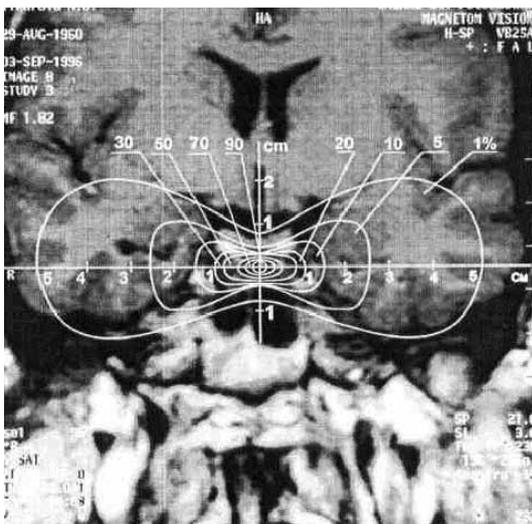


Рис. 2. Изодозы во фронтальной плоскости при облучении гипофиза протонным пучком диаметром 6 мм

Результаты лечения

При оценке результатов лечения Нами были проанализированы результаты ПСРХ и показатели гормонального статуса при различных клинических формах данной патологии. При анализе данных применялся пакет программ статистической обработки «Statgraphics centurion XV», 2005г.

Пролактиномы составляют 35-39% всех аденом гипофиза [8,13]. Ведущими симптомами заболевания являются галакторея и бесплодие. Среди пациентов было 115 (98,3%) женщин и двое (1,7%) мужчин. Средний возраст 23 года (17–44). Достоверное снижение уровня пролактина крови отмечено через 5 лет с дальнейшей положительной динамикой в последующие годы наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения гормонального статуса больных пролактиномами после ПСРХ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонного облучения	Через 5 лет	Через 6 и > 20 лет
Пролактин мМЕ/л	n M ± m	109 4898,4 ± 342,6	40 1398,3 ± 330,1*	37 748,7 ± 125,5*
Кортизол нМ/л	n M ± m	108 407 ± 19,1	40 361 ± 29,8	37 384,2 ± 39,2
ЛГ/ ФСГ	n	105	39	34
МЕ/л МЕ/л	M ± m	6,24 ± 0,56 4,52 ± 0,28	4,21 ± 0,60 5,04 ± 0,60	4,41 ± 0,98 4,17 ± 0,46
ТТГ мМЕ/л	n M ± m	102 1,72 ± 0,13	36 1,43 ± 0,16	36 1,42 ± 0,19

* P < 0,05

Женщины детородного возраста, с аменореей, составляли 80%. В сроки от 1 года до 6 лет после ПСРХ беременность наступила у 30 пациентов. У 21 они закончилась рождением здоровых детей, причем в 4 случаях были повторные роды [1,6]. На настоящий момент есть уже и «протонные внуки». Излечение в сроки наблюдения от 5 и более лет отмечено у 80% пациентов, стабилизация — в 15% случаев, у 5% эффект отсутствовал.

Кортикотропиномы (болезнь Иценко-Кушинга) среди всех аденом встречаются с частотой около 10% [7,20]. Всего среди 104 больных было 16 (15%) мужчин и 88 (85%) женщин, средний возраст 41 год (11–63 года). Эффективность лечения прежде всего оценивалась по уровню снижения показателей кортизола и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов крови (табл.3).

Клиническая ремиссия у 92% прослеженных больных. Излечение в отдаленные сроки составляло 94%, прогрессирование отмечено у 6% пациентов [1,9]. Как и при пролактиномах, в ди-

Таблица 3

Динамика уровней кортизола и АКТГ больных кортикотропиномами после ПСРХ

Сроки наблюдения до и после ПТ	Число больных и средние значения	Уровень кортизола, нмоль/л		Уровень АКТГ, пг/мл	
		Утро	Вечер	Утро	Вечер
До ПТ	n M±m	96 871 ± 38,40	86 718,6 ± 36,00	88 58,4 ± 21,20	78 50,9 ± 18,80
Через 5 лет	n M±m	35 463,8 ± 41,30*	32 279,0 ± 37,00*	31 26,7 ± 4,20*	28 26,7 ± 4,20*
Через 6–9 лет	n M±m	47 476,38 ± 37,22*	44 351,34 ± 34,50*	39 18,16 ± 2,28*	37 14,04 ± 1,60*
Через 10–20 лет	n M±m	27 527,93 ± 39,45*	25 335,36 ± 48,59*	17 21,49 ± 2,96*	15 28,35 ± 8,37*

* P < 0,05

Таблица 4

Динамика изменения гормонального статуса больных соматотропиномами после ПСРХ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–15 лет	Через 16–20 лет
СТГ нг/мл	n M ± m	200 20,6 ± 1,22	97 11,24 ± 1,50*	78 8,78 ± 1,55*	33 5,55 ± 1,60*	9 0,96 ± 0,39*
Пролактин мМЕ/л	n M ± m	163 580,1 ± 89,9	68 650 ± 118	50 567,8 ± 1,55	23 306,5 ± 48,3*	8 252,3 ± 35,6*
Кортизол нМ/л	n M ± m	197 361,7 ± 12,3	98 342,7 ± 17,1	78 339,8 ± 21,3	33 354,6 ± 34,0	10 423,2 ± 54,3
ТТГ мМЕ/л	n M ± m	195 1,39 ± 0,08	95 1,29 ± 0,09	74 1,23 ± 0,12	32 1,53 ± 0,26	9 1,16 ± 0,25
ЛГ/ФСГ (М) МЕ/л МЕ/л	n M ± m	47 7,22 ± 0,92 8,11 ± 1,56	18 4,34 ± 0,81 4,11 ± 0,63	16 7,97 ± 3,14 4,02 ± 0,79	6 1,52 ± 0,46 1,44 ± 0,35	2 0,87 ± 0,24 0,91 ± 0,42
ЛГ/ФСГ (Ж) МЕ/л МЕ/л	n M ± m	148 16,19 ± 1,20 22,06 ± 1,91	69 6,21 ± 0,74 9,52 ± 1,42	56 5,69 ± 0,69 8,20 ± 1,26	26 5,94 ± 1,09 8,12 ± 1,41	8 5,73 ± 1,90 13,6 ± 3,13

* P < 0,05

(М) — мужчины, (Ж) — женщины

наиме не было выявлено значимого снижения ТТГ и половых гормонов.

У 42 (81%) из 52 женщин детородного возраста через 3 года восстановилась менструальная функция, к 5 годам наблюдения у 4 женщин, пожелавших сохранить беременность, родились здоровые дети.

Соматотропиномы — самая большая группа пациентов (205 человек), которым была проведена ПСРХ, состояла из больных акромегалией. Частота заболеваемости данной патологией может составлять 40 случаев на 1000000 населения [21]. Среди других аденом гипофиза они встречаются с частотой 20–30% [8,18]. Из 200 пациентов, прослеженных более 2 лет, мужчин было 47 (23,5%), женщин — 153 (76,5%). Их средний возраст был 44 года (16–70 лет). Гормональный статус в динамике был исследован у 200 пациентов этой группы. Через пять лет после проведения ПСРХ отмечено достоверное снижение средних значений соматотропного гормона (СТГ), сопровождавшееся обратным развитием клинических симптомов (табл. 4).

Стойкое излечение и полная нормализация показателей СТГ отмечались в отдаленные сро-

ки наблюдения у 86% из числа прослеженных больных [3].

Особую группу составили пациенты гормонально-неактивными аденомами гипофиза в количестве 35 больных. В исследование включены данные уровня гормонов 31 пациента. Среди них было 5 (16%) мужчин и 26 (84%) женщин. Средний возраст 44 года (от 19 до 64 лет). У данной категории пациентов клинические проявления были связаны с механической компрессии клеток аденогипофиза (табл. 5).

Динамика снижения уровня гормонов при сравнении со средними исходными их значениями к 5 годам, была статистически достоверной только относительно уровней половых гормонов у женщин. Максимальный лечебный эффект проведенного лучевого лечения также отмечался к 5 году. Клиническое излечение в отдаленные сроки достигало 95%, стабилизация — 5%.

Из осложнений ПСРХ следует отметить лучевые реакции, связанные с раздражением черепно-мозговых нервов, проходящих в кавернозных синусах. Из поздних осложнений в единичных наблюдениях отмечались височные эпилептические эквиваленты. Эти осложнения были полностью

Показатели гормонального статуса больных гормонально-неактивными аденомами гипофиза после ПСРХ

Гормоны	Число больных и средние значения	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–20 лет
Пролактин мМЕ/л	n M ± m	26 303,2 ± 35,2	9 274,2 ± 44,5	8 212,4 ± 40,6	5 325,4 ± 31,8
Кортизол нМ/л	n M ± m	29 393,9 ± 34,9	10 345,1 ± 42,2	20 328 ± 23,1	11 358,9 ± 29,6
АКТГ пг/мл	n M ± m	18 16,7 ± 3,1	5 20,22 ± 4,67	8 19,6 ± 4,1	4 12,6 ± 1,2
ТТГ мМЕ/л	n M ± m	29 1,7 ± 1,7	10 1,68 ± 0,22	17 1,50 ± 0,39	12 1,58 ± 0,41
ЛГ (Ж) МЕ/л	n M ± m	22 20,54 ± 5,37	10 12,13 ± 4,15*	11 11,06 ± 2,99*	4 22,90 ± 12,55
ФСГ (Ж) МЕ/л	n M ± m	28 17,43 ± 4,35	10 10,73 ± 0,60*	12 8,85 ± 1,94*	4 13,95 ± 5,34

* P < 0,05

предупреждены с внедрением МРТ в клиническую практику. Благодаря МРТ появилась возможность учитывать лучевые нагрузки на функционально-значимые анатомические структуры: медио-базальные отделы височных долей, хиазму, кавернозные синусы. Нами проанализированы лучевые нагрузки на критические структуры у 56 пациентов различными вариантами аденом гипофиза и 32 больных с нормальными размерами турецкого седла, имевших метастазы в кости гормонально — зависимых опухолей: рака молочной и предстательной желез. ПСРХ больным с метастатическим поражением костей проводилась как альтернатива гормонотерапии и в связи с известным выраженным обезболивающим эффектом «выключения» передней доли гипофиза [4]. В обеих группах лучевые нагрузки на хиазму не превышали $2,45 \pm 0,26$ Гр, на кавернозные синусы — $15,07 \pm 0,48$ Гр, на медио-базальные отделы височных долей — $7,79 \pm 0,20$ Гр ($P < 0,05$).

Никаких симптомов, связанных с лучевым повреждением указанных структур, не наблюдалось. Осложнением ПСРХ является также вторичный гипопитуитаризм, который встречался в 15–25% наблюдений. Таким образом, ПСРХ не сопровождалась серьезными, а тем более угрожающими жизни осложнениями.

Обсуждение

Аденомы гипофиза составляют 10–20% опухолей головного мозга [12, 15, 19]. Заболевание проявляется значительными эндокринными нарушениями и прогрессирующим ростом образования, приводящими к инвалидности и летальному исходу. Радикальным методом лечения является удаление опухолей гипофиза. Основателями хирургических методов лечения опухолей гипофиза считаются Н Cushing и О Hirsch, которые независимо друг от друга 4 июня 1910 года выполни-

ли резекцию аденомы гипофиза [17]. Внедрение эндоскопических микрохирургических методов изменило тактику лечения и уменьшило число осложнений. Однако результаты хирургического вмешательства вполне сопоставимы с эффективностью современных методик лучевой терапии. Так, в одной из публикаций приводятся результаты эндоскопического хирургического лечения 300 пациентов аденомами гипофиза, при этом излечение пролактином наблюдалось в 89% случаев, кортикотропином — 86%, соматотропином — 85%, гормонально-неактивных аденом гипофиза — 93% [16]. Анализируя наши данные, следует заметить, что максимальный эффект ПСРХ отмечается к 5 годам, несмотря на то, что МРТ-признаки «пустого турецкого седла» у большей части пациентов формируются ко второму-третьему году и подтверждают отсутствие аденомы.

Выводы

1. Облучение эндоселлярных аденом гипофиза узким протонным пучком синхроциклотрона ПИЯФ по разработанной методике является безопасным, высокоэффективным методом лечения, альтернативным микрохирургическим вмешательствам.
2. Максимальный лечебный эффект проведенного лучевого лечения отмечается к пятому году и выражается в достоверном снижении уровней изначально повышенных гормонов гипофиза и обратном развитии нейроэндокринных синдромов.
3. При наблюдении в динамике, признаки вторичного гипопитуитаризма были проходящими и легко корректировались лекарственными препаратами в редуцированных от суточной потребности дозах.
4. Введение в практику расчётов по МРТ позволило полностью исключить осложнения,

связанные с лучевыми нагрузками на функционально-значимые зоны.

Литература

1. Гранов А.М., Виноградов В.М., Шалек Р.А. и др. Стереотаксическое протонное облучение аденом гипофиза — опыт ФГУ РНЦРХТ Росмедтехнологий // Мед. Акад. журн.— 2008.— Т.8.— № 1. — С. 60–68.
2. Жербин Е.А., Коннов Б.А., Мельников Л.А. и др. Протонная терапия: клинико-методические аспекты, результаты лечения // Мед. радиол.— 1987.— № 8.— С. 17–21.
3. Заргарова О.П. Протонная терапия пучками частиц с энергией 1000 МэВ СТГ- продуцирующих аденом гипофиза. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Л.— 1988.— 22 с.
4. Кондратьев Б.В., Виноградов В.М., Шалек Р.А., и др. Протонное облучение гипофиза как способ купирования болевого синдрома у больных диссеминированным раком предстательной железы // Вопр. онкол.— 2006.— Т. 52.— С. 92–94.
5. Коннов Б.А. Использование пучка протонов с энергией 1000 МэВ для лучевой терапии. Дис докт мед наук. — Л. — 1982. — 327 с.
6. Коннов Б.А., Лебедева Н.А., Пушкарева Т.В. Результаты протонной терапии пролактинсекретирующих аденом гипофиза // Вестн. рентгенол. радиол.— 1993. — № 5. — С. 46–49.
7. Минакова Е.И., Кирпатовская Л.Е., Бельченко Л.В., Шилина А.В. Результаты протонной и гамма терапии при болезни Иценко-Кушинга // Мед. радиол. радиац. безопасность. — 1990. — Том 35. — № 9.— С. 33–39.
8. Серпуховитин С.Ю., Кирпатовская Л.Е., Комолов И.С. Современные методы лечения аденом гипофиза // Пробл. эндокринологии. — 1995. — Том 41. — № 1.— С. 26–29.
9. Шалек Р.А. Протонная терапия кортикотропином на 1000 МэВ синхроциклотроне. Авторе. диссертации. канд. мед. наук. СПб — 1997. — 23 с.
10. Ялынич Н.Н. Протонная стереотаксическая терапия артерио-венозных мальформаций головного мозга пучком частиц с энергией 1000 МэВ. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Л. — 1990. — 22 с.
11. Abrosimov N., Gavrikov Yu., Ivanov E., et al. 1000 MeV Proton beam therapy facility at Petersburg Nuclear Physics Institute // Synchrocyclotron J Physics: Conference Series. — 2006. — Vol. I.— P. 424–432.
12. Asthagiri A., Lopes M.B. Neuropathological considerations of pituitary adenomas // Front Horm Res.— 2006.— Vol. 34.— P. 206–235.
13. Elster A.D. Modern imaging of the pituitary // Radiology.— 1993.— Vol. I87.— P. 1–14.
14. Granov A., Vinogradov V., Karlin D., et al. Stereotactic proton beam radiosurgery at Saint-Petersburg.// HCPBM 10 th Workshop on Heavy charged particles in biology and medicine and ENLIGHT 4th Meeting of the European network for light ion hadron therapy. Oropa (Biella). — 15–19 June. — 2005. — P. 67–69.
15. Heljic B., Burekovic A., Iglica A. Evaluation of the tumor of the pituitary gland (hypophysis) between 2000-2005. On the intensive care of The Endocrinology Clinic of the Clinical Center of the University of Sarajevo // Med. Arh.— 2006. — Vol. 60. — P. 175–178.
16. Kabil M.S., Eby J.B., Shahinian H.K. Fully endoscopic endonasal vs transseptal transsphenoidal pituitary surgery // Minim Invasive Neurosurg. — 2005. — Vol. 48.— P. 348–354.
17. Liu J.K., Cohen-Gadol A.A., Laws E.R Jr., et al. Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery //J Neurosurg.— 2005.— Vol. 103.— P. 1096–1104.
18. Meldos S. Medical management of acromegaly-what and when? // Acta Endocrinol.— 1993.— Vol. 129.— Suppl. 1.— P. 13.
19. Moreno C.S., Evans C.O., Zhan X., et al. Novel molecular signaling and classification of human clinically nonfunctional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses // Cancer Res, — 2005. — Vol. 65. — P. 10214–10222.
20. Plowman P.N. Radiotherapy for pituitary tumors.// Baillieres clin. Endocrinol Metab.— 1995.— 9.— P. 407–420.
21. Scacchi M., Cavagnini F. Acromegaly // Pituitary.— 2006.— Vol. 9.— P. 297–303.
22. Vinogradov V., Karlin D., Yalynych N., Shalek R. Our experience of proton beam radiosurgery at Saint-Petersburg // Radiother and oncol. — 2006. — Vol. 81.— Suppl. 1. — P. 81.

*A.M. Granov, R.A. Shalek, D.L. Karlin,
V.M. Vinogradov, N.N. Yalynych, T.V. Pushkareva,
O.P. Zargarova, S.V. Gerasimov, Yu.A. Koshkin*

THE RESULTS OF PROTON RADIOSURGERY FOR PITUITARY ENDOSELLAR ADENOMAS

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

465 patients with pituitary endosellar adenomas have passed irradiation on the synchrocyclotron PNPI (1000 MeV). Due to the high energy of the proton beam the rotating-convergent shoot-through technique was used. The single dose of 80–100 Gy was given. In patients with prolactin adenomas clinical remission was detected in 80%, and the stabilization of the disease was achieved in 15%. Pregnancies in 21 patients ended in the birth of healthy children, and 4 of them gave the birth twice. Complete clinical remission was observed in 92% of patients with Cushing's disease. Sustained recovery and full normalization of growth hormone level were observed during long-term follow-up in 86% of patients with acromegaly. There was significant reducing of the high hormone level on the fifth year of follow-up in any clinical form of pituitary adenomas while the development of the secondary hypopituitarism was not detected in the most of the patients. Clinical remission in patients with non-secreting adenomas was 95%. Irradiation by the proton beam was not accompanied by serious life-threatening complications. Thus this type of treatment for pituitary endosellar adenomas is highly effective and safe and, sometimes, the only method.

Key words: proton therapy, radiosurgery, pituitary adenoma

Поступила в редакцию 05.07.2013

М. М. Ходжибекова

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ¹⁸F-ФДГ В ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Проведен анализ результатов позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-ФДГ и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) 89 больных с впервые выявленной лимфомой Ходжкина (ЛХ). Все очаги патологического накопления ¹⁸F-ФДГ были проанализированы и сопоставлены с данными РКТ. Аналогичные результаты ПЭТ и РКТ при идентификации очагов поражения были получены в 220 анатомических областях. Противоречивые результаты ПЭТ и РКТ определялись в 59 анатомических областях. В 27 случаях данные обоих методов были сомнительными и могли быть расценены как норма или как патологическая картина. Анализ результатов выявил, что чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ превышали таковые показатели РКТ в обнаружении поражения лимфатических узлов, экстранодальных органов, а также при локализации очагов поражения выше или ниже уровня диафрагмы. Было отмечено значительное снижение чувствительности РКТ в обнаружении лимфопролиферативного процесса ниже уровня диафрагмы — 68,5%. В соответствии с результатами ПЭТ были изменены стадия и тактика лечения у 10 (11,2%) больных.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, РКТ, лимфатический узел, экстранодальные органы.

Среди онкологических заболеваний лимфома Ходжкина (ЛХ) характеризуется возможностью излечения большой группы больных. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении данной категории больных за счет совершенствования терапевтической тактики. Благодаря современным программам лечения 20-летняя безрецидивная выживаемость составляет 60%, а в группе больных с локальными стадиями достигает 80–90% [1, 10]. Для выбора оптимальной тактики лечения необходимо правильно определить стадию и прогноз заболевания. Первоначальное стадирование

лимфопролиферативного заболевания зависит от точного выявления пораженных лимфатических узлов и экстранодальных органов.

Первичное обследование больных ЛХ обычно включает в себя клинико-лабораторное обследование, РКТ, ультразвуковое обследование (УЗИ), радиоизотопные исследования, трепанобиопсию костного мозга (ТБКМ) и, по показаниям, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Методы лучевой диагностики занимают важное место в стадировании больных ЛХ. Среди лучевых методов диагностики РКТ считается основным методом, применяемым для оценки распространенности лимфопролиферативного заболевания. Его достоинствами являются доступность, простота, неинвазивность и возможность за одно исследование получить информацию об основных группах лимфатических узлов [3, 16]. Увеличение размера лимфатического узла до 1 см и более по данным РКТ считается диагностическим признаком его поражения. Выявление множественных мелких (до 1 см) лимфатических узлов, сливающихся в конгломерат, в областях высоковероятных для развития опухолевого процесса, также относят к признакам патологического образования. Таким образом, вовлечение в патологический процесс лимфатического узла или экстралимфатического органа по данным РКТ базируется на морфологических признаках, однако изменение размеров лимфатического узла не всегда отражает наличие лимфопролиферативного заболевания [15]. Пораженные лимфатические узлы могут иметь нормальные размеры, особенно на ранних сроках заболевания. Кроме того, поражение печени, селезенки и костной системы без отчетливых структурных изменений, также сложно оценить с помощью РКТ [7].

В последние десятилетия ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ активно внедряется в клиническую практику, в том числе для оценки распространенности лимфопролиферативного заболевания. В отличие от РКТ при помощи ПЭТ может быть получена информация о метаболической активности опухоли. Это позволяет обнаружить поражение

лимфатических узлов, сохраняющих нормальные размеры, а также выявить патологические изменения, развивающиеся в паренхиматозных органах, без нарушения их структуры [4]. Еще одним немаловажным достоинством ПЭТ является возможность проведения исследования в режиме «всего тела» с оценкой состояния всех групп лимфатических узлов, экстранодалных органов, а также костной системы. Однако количество исследований, посвященных сравнительному изучению диагностических возможностей ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и РКТ, крайне ограничено. Обычно они основаны на небольшом количестве клинических наблюдений, а результаты часто носят противоречивый характер. Поэтому дальнейшие исследования в этом направлении являются обоснованными.

Целью нашего исследования явилось определение информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике и оценке распространенности злокачественного заболевания у больных ЛХ и сравнение полученных с помощью ПЭТ данных с результатами РКТ.

Материал и методы

Обследовано 89 больных (59 женщин и 30 мужчин) в возрасте от 17 до 76 лет с гистологически доказанной ЛХ. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась для оценки распространенности лимфопролиферативного заболевания с целью первичного стадирования. Клиническое стадирование заболевания осуществлялось с помощью комплекса диагностических процедур: клинико-лабораторное обследование, рентгенография легких, УЗИ всех групп лимфатических узлов, печени, селезенки, и щитовидной железы, трепанобиопсия подвздошной кости и РКТ грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза.

ПЭТ выполняли через 90–120 мин. после внутривенного введения РФП в режиме обследования «всего тела» от мочки уха до верхней трети бедра. Наличие патологического очага в определенной анатомической области по данным ПЭТ, подтвержденное результатами РКТ, считалось истинноположительным результатом исследования. Отсутствие поражения, зафиксированное при ПЭТ и РКТ, рассматривалось как истинноотрицательный результат. В случае несоответствия данных ПЭТ и РКТ для точной оценки характера выявленных изменений проводили сопоставление их с клиническими данными, результатами других методов обследования (УЗИ, МРТ, остеосцинтиграфия и трепанобиопсия костного мозга), а также динамического наблюдения и сопоставления первичного обследования с результатами ответа больного на полученное лечение.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета статистических программ MedCalc. Для вычисления показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности применялся ROC-анализ с уровнем статистически значимых различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ злокачественное поражение лимфатических узлов, экстранодалных органов и костной системы проявлялось

в виде очаговой гиперфиксации РФП. При этом в большинстве случаев выявлялись множественные очаги патологического накопления РФП с тенденцией к слиянию и образованию конгломератов. У некоторых пациентов отмечалось диффузно-повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в паренхиме селезенки или печени. Такой характер накопления РФП в селезенке расценивали как патологический, если он превышал по интенсивности накопление РФП в печени. Диффузно-повышенное накопление РФП в печени считали патологическим в случае превышения его интенсивности в сравнении с костной системой. По данным РКТ признаком злокачественного поражения лимфатических узлов и различных органов считалось увеличение лимфатических узлов в размерах свыше 1,0 см, слияние их в пакеты или конгломераты, наличие патологических объемных образований в экстралимфатических органах.

Согласно проанализированным данным, при ПЭТ было обследовано 1290 анатомических областей и РКТ — 972 области. В 340 (26,4%) случаях по результатам ПЭТ были выявлены очаги патологического накопления РФП. По результатам РКТ патологические образования установлены в 246 (25,3%) анатомических областях. В 220 областях очаги патологической гиперфиксации РФП, обнаруженные при ПЭТ, совпадали с патологическими образованиями, визуализируемыми при РКТ. Противоречивые результаты ПЭТ и РКТ были получены в 59 случаях. В 27 анатомических областях данные ПЭТ и РКТ были сомнительными и могли быть расценены как норма, так и как патология. Окончательное решение относительно наличия злокачественного поражения при противоречивых данных ПЭТ и РКТ или наличии сомнительных патологических очагов основывалось на сопоставлении их с другими методами, включенными в комплекс диагностических мероприятий, а также в результате динамического наблюдения и сравнения данных первичных исследований с повторными ПЭТ и РКТ обследованиями.

684 анатомические области были обследованы с целью выявления злокачественного поражения лимфатических узлов. Специфический процесс обнаружен в 200 (29,2%) случаях, как по данным ПЭТ, так и по результатам РКТ. В 420 анатомических областях данные ПЭТ и РКТ были идентично отрицательными. Противоречивые результаты ПЭТ и РКТ зарегистрированы в 50 (7,3%) анатомических областях, и сомнительные данные обоих методов — в 14 (2,05%) случаях. В группе больных с противоречивыми и сомнительными результатами ПЭТ и РКТ ложноположительные данные ПЭТ были получены в 3 (4,7%) анатомических областях и ложно-

отрицательные в 5 (7,8%) случаях. В то время как ложноположительные и ложноотрицательные результаты рентгеновской компьютерной томографии были зарегистрированы в 16 (25%) и 30 (46,9%) анатомических областях, соответственно.

Статистический анализ результатов ПЭТ и РКТ позволил установить чувствительность, специфичность и диагностическую точность обоих методов в выявлении злокачественного поражения лимфатических узлов различных анатомических областей (табл. 1).

Как видно из этой таблицы, диагностическая эффективность ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ была выше по сравнению с РКТ.

При исследовании экстранодальных органов чувствительность и диагностическая точность ПЭТ были значительно выше, чем при РКТ. При этом результаты обоих методов совпали в 237 (91,15%) анатомических областях из 260 обследованных. В большинстве случаев (217) по данным обоих методов очаговых образований выявлено не было. Противоречивые и сомнительные данные ПЭТ и РКТ получены в 9 (3,5%) и 14 (5,4%) анатомических областях, соответственно. Ложноположительных результатов, как при ПЭТ, так и при РКТ не было. Ложноотрицательные данные при ПЭТ получены в 1 случае и при РКТ — в 8 случаях. Единичный случай ложноотрицательного результата при ПЭТ объяснялся маленьким размером (менее 5 мм) очагового образования, выявленного в паренхиме легкого при РКТ. Разрешающая способность (7 мм и более) используемого ПЭТ томографа не позволила визуализировать данный очаг. Большинство ложноотрицательных результатов РКТ было зарегистрировано при оценке поражения селезенки. Более высокая чувствительность ПЭТ в обнаружении специфического поражения селезенки связана с возможностью визуализации ранних метаболических изменений в органе до того, как анатомические изменения станут очевидными [11]. При этом у многих пациентов с ЛХ диффузно-повышенное накопление РФП в паренхиме печени и селезенки также является признаком лимфопролиферативного процесса [2].

Диагностическая эффективность ПЭТ и РКТ в выявлении злокачественного поражения лимфатических узлов и экстранодальных органов выше уровня диафрагмы достоверно не отличалась. Однако достоинством ПЭТ явилось обнаружение специфического процесса в лимфатических узлах и экстранодальных органах ниже уровня диафрагмы. Чувствительность РКТ в выявлении очаговых образований ниже уровня диафрагмы была значительно ниже (68,5%) по сравнению с ПЭТ (98,1%). На данный показатель повлияло большое количество ложноотрицательных результатов РКТ. Основная часть их была зарегистрирована при оценке состояния лимфатических узлов ворот печени, мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов. По данным ряда исследований, известно, что не все очаги патологического накопления РФП, визуализируемые при ПЭТ, могут быть обнаружены структурными методами диагностики, в том числе, РКТ. ПЭТ позволяет зарегистрировать специфический процесс в лимфатических узлах нормальных размеров [4, 5]. Также результаты нескольких исследований показали сложность РКТ в оценке поражения лимфатических узлов ворот печени, забрюшинных лимфоузлов и селезенки [8, 9, 16].

У 19 пациентов из 89 обследованных по данным ПЭТ было выявлено поражение костной системы. Результаты РКТ по оценке состояния костей скелета были у 10 из них. Идентичные результаты ПЭТ и РКТ установлены у 3 больных, у 7 пациентов они не совпадали с данными РКТ. Трепанобиопсия костного мозга была выполнена 5 пациентам — в 4 случаях результаты соответствовали данным ПЭТ. Еще у 8 больных вовлечение костной системы в лимфопролиферативный процесс подтверждалось результатами других методов диагностики: МРТ, остеосцинтиграфии или рентгенологического исследования. Таким образом, принимая во внимание имеющиеся данные РКТ, ТБКМ и других методов диагностики для верификации поражения костной системы по результатам ПЭТ, нами зарегистрировано 17 истинноположительных и 2 ложноположительных результата. Вовлечение костной системы при лимфопролифератив-

Таблица 1

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ и РКТ в выявлении злокачественного поражения лимфатических узлов и экстранодальных органов.

Локализация злокачественного процесса	Чувствительность		Специфичность		Диагностическая точность	
	ПЭТ	РКТ	ПЭТ	РКТ	ПЭТ	РКТ
Лимфатические узлы	97,0%	87,3%	99,3%	96,6%	99,0%	91,8%
Экстранодальные органы	93,5%	80,6%	99,6%	96,1%	98,0%	89,7%
Выше уровня диафрагмы	97,1%	91,4%	99,0%	95,6%	98,7%	93,8%
Ниже уровня диафрагмы	98,1%	68,5%	98,1%	96,3%	98,9%	83,0%

ном заболевании считается признаком плохого прогноза и является IV стадией заболевания [14]. ТБКМ из крыла подвздошной кости является стандартом диагностики поражения костного мозга у больных ЛХ. Однако количество ложноотрицательных результатов при данном методе диагностики бывает достаточно высоким. Было отмечено, что очаговое поражение костной системы не всегда может быть обнаружено при ТБКМ. В большинстве случаев диссеминированное поражение хорошо диагностируется при помощи ТБКМ [13]. На сегодняшний день МРТ является наиболее диагностически эффективным методом в выявлении поражения костной системы. Но отсутствие в большинстве случаев возможности одномоментного сканирования всего тела ограничивает диагностическую ценность данного метода в сравнении с ПЭТ. Таким образом, МРТ может успешно применяться для прицельного исследования определенных анатомических областей с подозрением на поражение костного мозга [6, 12].

Сравнение результатов двух методов показало, что при ПЭТ дополнительно выявлен 41 патологический очаг. В соответствии с этими данными стадия заболевания была повышена у 17 (19,1%) больных ЛХ. Распределение больных по стадиям заболевания по данным ПЭТ представлено в табл. 2. Из таблицы видно, что у большинства пациентов стадия заболевания повысилась до IV. Данный факт был обусловлен в основном обнаружением очагов патологического накопления РФП в костной системе. Уточнение стадии заболевания привело к изменению тактики лечения у 10 (11,2%) пациентов.

Таблица 2

Результаты стадирования по данным ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ

Первоначальная стадия заболевания	Стадия по данным ПЭТ с ¹⁸ F-ФДГ	Количество больных (n=17)	
		Абсолютное	Относительное
I	II	5	29,4%
I	IV	2	11,8%
II	III	2	11,8%
II	IV	5	29,4%
III	IV	3	17,65%

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ является высокоинформативным методом диагностики и компенсирует некоторые недостатки РКТ. Это относится к обнаружению поражения в лимфатических узлах нормальных размеров, а также оценке состояния костного мозга, печени и селезенки. Возможность визуализации

всего тела, без дополнительной лучевой нагрузки с улучшенной диагностической точностью до начала лечения, обеспечивает клинициста базисными данными о метаболизме выявленного патологического образования, что в особенности полезно для обоснования тактики ведения больного. Диагностическая эффективность ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в оценке состояния лимфатических узлов и экстралимфатических органов заметно превышает возможности РКТ. Результаты настоящего исследования также показали высокую чувствительность ПЭТ в выявлении поражения костного мозга. ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике специфического поражения лимфатических узлов, экстранодальных органов, стадировании и рестадировании больных лимфомой Ходжкина может применяться в качестве обязательного стандарта в комплексе диагностических исследований данного заболевания.

Литература

1. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М., Практическая медицина, 2005. — 704 с.
2. Buchmann I., Reinhardt M., Elsner K. et al. 2-(Fluorine-18) Fluoro-2-Deoxy_D-Glucose Positron Emission Tomography in the Detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial // *Cancer. Philad.* — 2001. — Vol. 91. — P. 889–899.
3. Castellino R.A. Diagnostic radiology // *The lymphomas* Ed. by G.P. Canellos, T.A. Lister, J.L. Sklar. Philadelphia: Saunders Company. — 1998. — P. 187–206.
4. Collins C.D. PET in lymphoma // *Cancer Imaging.* — 2006. — Vol. 6. — P. 63–70.
5. Duhmke E., Diehl V., Loeffler M. et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs 40 Gy extended field radiotherapy alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 36. — P. 305–310.
6. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities // *J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1356–1367.
7. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2004. — Vol. 31. — P. 325–329.
8. Gospodarowicz M.K. Hodgkin's lymphoma — Patient Assessment and Staging // *Cancer J.* — 2009. — Vol. 15. — P. 138–142.
9. Gossman A., Eich H.T., Engert A. et al. CT and MR imaging in Hodgkin's disease — present and future // *Europ. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 75. — P. 83–89.
10. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease // *Ann Oncol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 115–126.
11. Kwee TC, Kwee RM, Rutger AJN. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review // *Blood.* — 2008. — Vol. 111. — P. 504–516.
12. Kwee T.C., John M.H. de Klerk, Nievelstein A.J. Imaging of bone marrow involvement in lymphoma: state of art and future directions // *The Scientific World J.* — 2011. — Vol. 11. — P. 391–402.
13. Shields AF, Porter BA, Churchley S. et al. The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic

- resonance imaging // J Clin Oncol. — 1987. — Vol. 5. — P. 225–230.
14. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has «high-risk» disease? // Blood. — 1994. — Vol. 83. — P. 1165–1173.
 15. Stein RS, Golomb HM, Diggs CH, et al. Anatomic substages of stage IIIA Hodgkin's disease. A collaborative study // Ann Intern Med. — 1980. — Vol. 92. — P. 159–165.
 16. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // Europ J Nucl Med Mol Imaging. — 2003. — Vol. 30. — P. 42–55.

M.M. Khodzhbekova

INFORMATIVE VALUE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH ¹⁸F-FDG IN DIAGNOSTICS AND STAGING OF PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Eighty nine patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma (HL) underwent conventional staging methods including computer tomography (CT) as well as positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-FDG. All lesions in PET with ¹⁸F-FDG and CT were correlated to each other. Identical results of PET and CT in identifying pathological focuses were obtained in 220 anatomical regions. Discordant results of PET and CT were determined in 59 anatomical areas. In 27 cases data of both methods were equivocal and could be regarded as normal or pathological. Analysis of the results showed the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of PET were higher than the diagnostic efficacy of CT in the detection of pathological lymph nodes, extranodal organs as well as in localization of disease above and below diaphragm. The sensitivity of CT was lower in the detection of pathological lymph node and extranodal organs below the diaphragm — 68,5%. In accordance with the results of PET the stage of disease and treatment tactics were changed 11.2% patients.

Key words: Hodgkin's lymphoma, PET with ¹⁸F-FDG, CT, lymphatic nodules, extranodal organs.

Поступила в редакцию 05.07.2013

*А.Н. Шутко, И.В. Акушевич., Л.П. Екимова, В.Ф. Мус,
В.П. Сокурено, Л.Е. Юркова, К.С. Матюрин*

МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ТОТАЛЬНОГО/СУБТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В НЕТУМОРИЦИДНЫХ ДОЗАХ РАДИАЦИИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Гемодепрессия при терапии злокачественных солидных новообразований рассмотрена как элемент, опосредующий общее противоопухолевое действие на основе способности стволовых клеток кроветворной системы участвовать в регенерации различных тканей организма, включая опухоль. Обоснована эквивалентность терапевтического эффекта, опосредованного миелодепрессией, при тотальном/субтотальном облучении тела в нетуморицидных дозах радиации и при конвенциональной химиотерапии цитостатическими агентами

Ключевые слова: тотальное и субтотальное облучение, миелодепрессия, химиотерапия, гемопоэтическая система

Методы паллиативного лечения неоперабельных солидных злокачественных новообразований, радиотерапия и химиотерапия, применяются в качестве общепризнанных, несмотря на присущие им иммуно/миелодепрессивные свойства. Неизбежен вопрос, если фактор иммунного сдерживания роста опухоли существенен практически, то можно ли считать общепризнанную стратегию лечения с «осложнениями» в виде гемо/иммунодепрессии, надежно обоснованной. Если гемо/иммунодепрессия, как показывает многолетняя практика и дискуссия прежних лет, необходима для получения терапевтического результата, то следует пересматривать парадигму сдерживающей роли иммунитета в прогрессии опухоли и, соответственно, в наступлении события смерти больного. Очевидное противоречие сглаживается лишь терминологически – отнесением иммуно/миелодепрессии, индуцированной лечением, к категории досадных осложнений. Однако вряд ли оправданно классифицировать миелодепрессивное действие цитотоксической химиотерапии как случайное событие (осложнение), поскольку оно присуще 80–85% основных противоопухолевых препаратов. Более того, даже «умеренные» уровни лимфопении ($0,5–0,8 \times 10^9/\text{л}$), допускаемые в онкологической практике в соответствии

с общепринятыми критериями токсичности [2], превосходят таковые у жертв атомной бомбардировки ($0,95–1,32 \times 10^9/\text{л}$) [8]. Попытки найти объяснение этого кардинального противоречия в научной литературе обнаруживают предположение, что «терапия благоприятным образом влияет на взаимодействие иммунной системы с опухолью» [3]. Однако, противоопухолевые химиотерапевтические препараты карциногенны, мутагенны, токсичны, кластогенны и тератогенны в отношении не только иммуноцитов, но и других соматических клеток организма, и повышают риск развития новых раков у больных, перенесших цитостатическую терапию, на 14% в сравнении со среднепопуляционным показателем [6]. Поэтому предположения о благотворном влиянии цитотоксической терапии на противоопухолевый иммунитет сомнительно. На этом шатком теоретическом фундаменте реклама продолжает преувеличивать возможности химиотерапии, усиливая социально обусловленные опасения населения в отношении лучевых методов лечения. В этом плане наибольший урон уже нанесен развитию системной лучевой терапии (СЛТ) в нетуморицидных дозах — одному из исторически первых направлений радиологии. Несмотря на способность СЛТ конкурировать с химиотерапией [1, 10, 11], ее возможности воспринимается скептически большинством специалистов.

Цель исследования

Обосновать механизм сдерживания злокачественного роста тотальным/субтотальным облучением тела в нетуморицидных дозах радиации на основе современных представлений о роли клеток кроветворной системы в обновлении клеток различных тканей организма.

Методы

Ретроспективно проанализированы количественные параметры выживаемости онкологических больных США

в возрасте 30–100 лет, которые получили цитостатическую терапию по поводу рака молочной железы, предстательной железы, легких, ободочной кишки и меланомы [7]. По данным архива «Beagle Dog Experiments at Argonne National Laboratory, USA» рассчитаны количественные параметры выживаемости 396 собак породы «Бигл» при хроническом внешнем облучении на протяжении всей жизни. Обработка данных произведена в программах «Excel» и «Vernier».

Результаты

Анализ базы данных архива Аргонской лаборатории показал, что при хроническом ежедневном облучении собак с возраста 1,1 года вплоть до их смерти (мощности дозы гамма-излучения кобальта-60 — 0,3; 0,8; 1,8; 3,8; 7,5; 12,8 и 26,3 сГр в сутки) медиана продолжительности жизни изменяется со 100% в контроле до 107%, 81%, 69%, 50%, 14%, 10% и 7% соответственно (рис 1). Причиной гибели во всех ситуациях является преждевременное истощение репродуктивных потенций системы кроветворения и ускоренное старение. Специфичным признаком истощения кроветворения и увеличения риска смерти является смена равновесного режима продукции клеток в костном мозге на «турбулентный», неустойчивый с возникновением максимумов и минимумов продукции и появлением клеток в циркуляции [4,12]. Аналогичный «турбулентный» режим кроветворения обнаружен нами у больных раком легкого, яичников, орофарингеальной зоны в последние два года жизни. При этом вероятность смерти выше у больных с максимальным содержанием циркулирующих стволовых CD34+клеток, участвующих в обновлении клеточного состава различных тканей, CD133+клеток—предшественников ангиогенеза, CD31+ангиогенных Т-лимфоцитов, способствующих пролиферации эндотелия сосудов. Данные указывают на активацию злокачественного процесса при усилении снабжения опухоли специализированными («tissue committed») клетками кроветворной системы, относящимися к категории «морфообразующих» [9].

Экспоненциальное уменьшение выживаемости для 5 локализаций рака, рассчитанное по данным SEER [7], происходит со средним периодом двукратного сокращения выживших (Т) равным $\approx 3,4$ года с интервалом $+2\sigma \leq 9$ лет (Рис. 2) Это означает, что смерть около 90% больных наступает не позднее 27 лет с момента начала лечения с $p = 0,05$, независимо от возраста, в котором был установлен диагноз — от 30 до 100 лет. Предельный срок 27–30 лет аналогичен диапазону быстрого снижения выживаемости на конечном участке «ректангулярной» (квази-прямоугольной) кривой выживаемости для «идеальной» популяции людей, умирающих естественной смертью при физиологическом

старении [5]. Данные рис. 2 указывают также на то, что диагноз «неоперабельного рака» означает сокращение биологического возраста до старческого еще до начала лечения. Основной причиной этого феномена, как следует из рис. 1, является преждевременное истощение репродуктивного ресурса кроветворения до критического, ниже необходимого для сохранения системы жизнеобеспечения уровня.

Обсуждение

Любые миелодепрессивные состояния, неизбежно сопровождающие цитостатическое лечение солидных новообразований, в настоящее время рассматриваются как нежелательные. Наш анализ показывает, что увеличению стволовых и ангиогенных клеток в крови сопутствует увеличение вероятности смерти пациентов [9]. Соответственно, миелодепрессию любого генеза (радиационного или химиотерапевтического) мы рассматриваем как опосредующий не прямой механизм сдерживания роста опухоли. Механизмы повреждения лимфоцитопоза лучевой и химиотерапией принципиально различаются. Локальная радиотерапия в суммарных дозах 40–60 Gy производит в основном летальные повреждения клеток опухолевой ткани в пределах ограниченного объема мишени. Сопутствующая лимфопения формируется путем повреждения лимфоцитов, циркулирующих с кровью через зону облучения и за счет летальных событий непосредственно в ограниченных участках костного мозга, включенных в облучаемый объем. В противоположность этому, цитотоксические препараты не способны селективно воздействовать только на злокачественную ткань и поэтому формируют хотя и множественные, но не летальные повреждения клеток органов и тканей, включая опухолевую. В противном случае, данный вид терапии превратился бы в свой антипод. Поэтому умеренные повреждения костного мозга являются основной причиной лимфопении и гематодепрессии в целом при химиотерапии. Несмотря на различие двух механизмов повреждения кроветворения, локальная лучевая и системная химиотерапия успешно применяются при вполне сопоставимых, эмпирически подобранных на протяжении десятков лет, уровнях гематоксичности и лимфопении [2]. Данное обстоятельство само по себе косвенно указывает на значимость фактора клеточного дефицита циркулирующей крови в достижении положительного терапевтического результата.

Эффективность обсуждаемого непрямого терапевтического действия, опосредуемого через умеренное повреждение кроветворной функции,

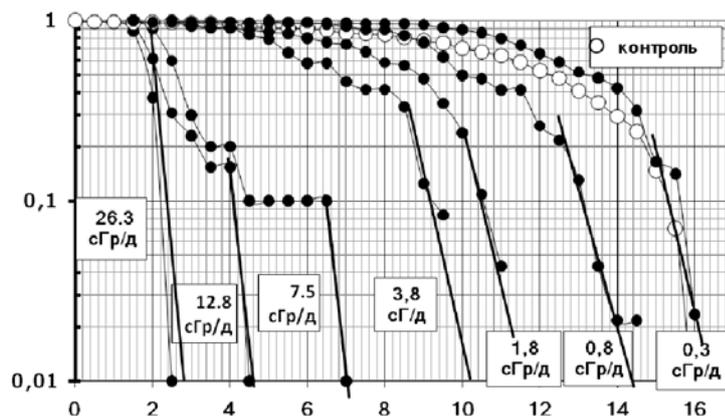


Рис. 1

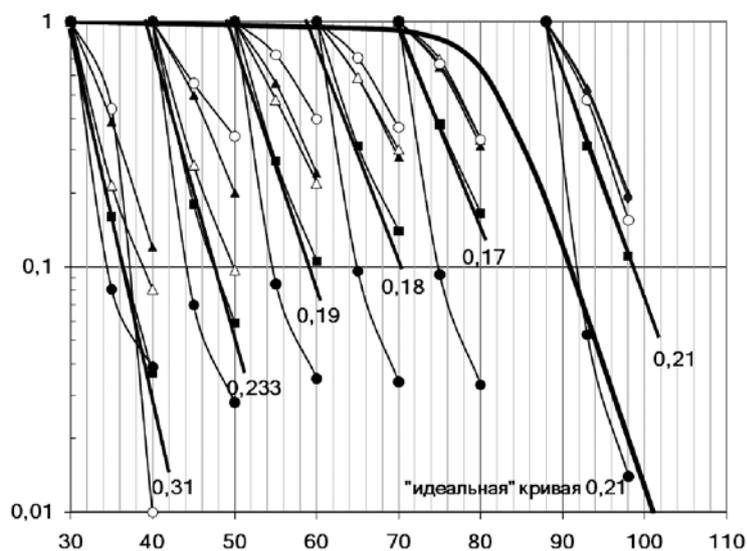


Рис. 2

определяется степенью истощения гемопоэза до начала терапии. В связи с необходимостью обеспечивать пролиферацию новой квази-эмбриональной ткани стволовыми элементами, истощение развивается в организме опухоленосителя ускоренно и до начала лечения. Гемопоэз на ранних стадиях развития злокачественного процесса, форсируемый ростом опухоли и ее сосудов, и гемопоэз, истощенный, «турбулентный» — на заключительном этапе развития неоплазмы, «отвечают» на гемодепрессивное воздействие в разной степени, формируя общепринятую шкалу «ответов» новообразования на терапию. Вытекающие из этого перспективные задачи динамического управления хотя бы уровнем лимфопении очевидны. При их решении пролонгированная системная лучевая терапия в нетуморицидных дозах обладала бы существенными преимуществами перед химиотерапией в ее нынешнем состоянии в силу неинвазивности, точности дозирования, отсутствия неопределенностей, связанных с медленным неконтролируемым выведением препаратов из организма и особенностями их катаболизма.

Заключение

Таким образом, потенциальная роль СЛТ, как полноправного эквивалента химиотерапии, не способной к прямому уничтожению опухолевой ткани, может быть оспорена только при появлении препаратов с надежным положительным эффектом, полностью свободным от так называемого «побочного» действия.

Литература

1. Мус В.Ф. Лучевая терапия неоперабельного рака легкого. СПб: Изд-во С.-Петербург. Университета, 2000, 171 с.
2. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE); Version 3.// U.S.Department of health and human services, National Institute of Health, National Cancer Institute. AMGEN Oncology.Publish Date: August 9 2003.2006-71p.
3. J. Barrett, K. Le Blanc. Cancer chemotherapy and immune regulation.// Am J Immunol. — 2009. — Vol 5. — P. 8–16.
4. Fliedner T.M., Graessle D.H. Hematopoietic cell renewal systems: mechanisms of coping and failing after chronic exposure to ionizing radiation. //Radiat Environ. Biophys. — 2008. — Vol. 47. — P. 63–69.

5. Fries J.F. The compression of morbidity. // *Milbank Quarterly*. — 2005. — Vol. 83. — P. 801–823.
6. Kopjar N., Garaj-Vrhovac V., Kasuba V. et al.. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach// *Int J Hyg Environ Health*. — 2008. — Vol. 212. — P. 414–431.
7. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. (eds.) et al., (2004). SEER cancer Statistics Review, 1975–2001 National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA — 2004. — 1200 p.
8. Shigematsu I, Ito C, Kamada N, Akiyama H. et al (Eds) Effects of A-bomb radiation on the human body.// Harwood academic publishers, Bunkodo Co., Ltd. Tokyo. — 1995. — 418 p.
9. Shoutko A., Ekimova L., Mus V., Sokurenko V. Fluctuations of CD34+cells number in blood of cancer patients during final year of life. *Medical and Health Science J.* — 2012. — Vol. 13. — P. 7–13.
10. Shoutko A., Shatinina N. Chronic cancer- could it be? «Coherence»// *Int. J. Integrat Med.* — 1998. — Vol. 2. — P. 36–40.
11. Shoutko A., Yurkova L. Indirect control of tumor growth in radiotherapy.// 14th Medical week of Israel Medical Association. 2001. Sept. 05–08. Tel-Aviv. — P. 11–12.
12. Shoutko A.N., Ekimova L.P., Sokurenko V.P. et al. Alternative changes of lymphocytopoiesis of cancer patients are retained during radiation therapy.// 14th Int. Congress of Radiat Res. 2011, August 28–Sept. 01. Warsaw. P. 163.

A.N. Shoutko, I.V. Akushevich, L.P. Ekimova, V.F. Mus, V.P. Sokurenko, L.E. Yurkova, K.S. Matyurin

THE MECHANISM OF THE ANTITUMOR EFFECT OF TOTAL/SUBTOTAL RADIOTHERAPY IN NONTUMORICIDAL DOSES OF RADIATION

The mielodepression at therapy for solid malignancies is considered as a mediating element of common antineoplastic activity on the basis of ability of stem cells of hemapoietic system to participate in regeneration of the various tissues of the body, including tumor. The equivalence of the therapeutic benefit mediated by both mild mielodepression due to total/subtotal radiation exposure and conventional chemotherapy with cytotoxic drugs is argued.

Key words: total/subtotal irradiation, mielodepression, chemotherapy, hematopoietic system

Поступила в редакцию 05.07.2013

Л.Е. Юркова, А.Н. Шутко

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СИСТЕМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ КАК КОМПОНЕНТА КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлена новая технология комбинированного лечения больных раком яичников III–IV стадий и рецидивами заболевания с применением принципиально нового компонента — системной лучевой терапии в нетуморицидных дозах. Системная лучевая терапия выполняется в виде субтотального облучения тела в двух вариантах с суммарными дозами 1 или 9 Гр. Выбор варианта облучения проводится с учетом исходной соматической ресурсности больных, оцениваемой по состоянию лимфопоза. Применение системной лучевой терапии в комбинированном лечении распространенного рака яичников позволило добиться существенного увеличения трех- и пятилетней выживаемости больных по сравнению с традиционным химиохирургическим методом. Опосредованный механизм нетуморицидной системной лучевой терапии следует признать перспективным направлением контроля опухоли.

Ключевые слова: рак яичников, субтотальное облучение тела, лимфоциты.

Рак яичников — ведущая причина смерти среди опухолей женской репродуктивной системы. Пятилетняя выживаемость больных при III–IV стадиях заболевания и традиционном химиохирургическом лечении не превышает 10–30% [2, 6]. Средняя продолжительность жизни при рецидивах колеблется от 9 до 13 мес. [5]. Представляется актуальной оптимизация существующих и поиск новых методов лечения.

В серии публикаций подробно обоснованы способности циркулирующих стволовых клеток костного мозга и отдельных субпопуляций лимфоцитов осуществлять морфообразовательный процесс, участвовать в обеспечении физиологической регенерации роста тканей при патологических состояниях, в том числе при злокачественной трансформации клеток [1, 3, 4, 12]. Получены также данные о напряжении лимфопоза при доброкачественных опухолях и ранних стадиях онкологических заболеваний с последующим его истощением при дальнейшем развитии

злокачественного процесса [13]. Многопараметровая оценка исходного состояния лимфопоза у больных раком яичников III–IV стадий по данным субпопуляционно — функционального анализа периферических лимфоцитов подтвердила нестабильность лимфопозитического статуса при онкопатологии. В каждом отдельном случае перед началом лечения имеет место либо активация, либо истощение, либо относительно нормальное состояние лимфопоза [11]

Облучение больших объемов тела в нетуморицидных дозах приводит к созданию очагов деструкции в здоровых тканях в виде сублетальных повреждений, требующих восстановления, что перераспределяет механизмы обеспечения регенерации в организме и на конкурентной основе ослабляет пролиферативную активность опухоли. Такой подход рассматривается как один из принципиально новых способов замедления роста злокачественных опухолей [8, 9, 10].

Цель работы

Проанализировать отдаленные результаты применения указанного подхода в терапии 122 больных распространенным раком яичников в клинике ФГБУ РНЦ РХТ за период с 1990 по 2000 гг.

Материал и методика

Предварительно для оценки статуса и ресурсности лимфопоза был разработан референтный диапазон количественных показателей лимфоцитов периферической крови до начала лечения. При этом были использованы не только средние значения физиологической нормы ($M1 \pm 1\sigma$), но и более высокие значения, характерные для пациентов с доброкачественными опухолями яичников ($M2 \pm 1\sigma$). Оптимальным диапазоном показателей для больных раком яичников, что подтверждено их продолжительностью жизни, был избран диапазон, нижняя граница которого равнялась нижней границе показателей в группе здоровых лиц ($M1 - 1\sigma$), а верхняя — верхней границе диапазона в группе с доброкачественными опухолями ($M2 + 1\sigma$). Показатели выше референтного уровня расценивали как фазу перенапряжения лимфопоза, близкую к срыву компенсаторных возможностей. Показатели ниже референтных классифицировали как признак временного истощения

лимфопоза. В обоих случаях состояние пациенток оценивалось как декомпенсированное. При показателях в рамках референтного диапазона статус пациенток классифицировался компенсированным.

Описанное категорирование больных раком яичников по исходному лимфопозитическому статусу легло в основу применения системной лучевой терапии (СЛТ) в двух различающихся по дозам режимов субтотального облучения тела (СТОТ): в суммарных дозах 1 или 9 Гр. В категории компенсированных больных применяли СТОТ в суммарной дозе 9 Гр (по 3 Гр 3 дня), при декомпенсированном состоянии и рецидивах использовали СТОТ в низкой суммарной дозе — 1 Гр (по 0,1 Гр 10 дней). (Указанная технология комбинированного лечения больных раком яичников, включающая операцию в доступном объеме, СЛТ в виде СТОТ в дозах 1 или 9 Гр и химиотерапию, препаратами платины и алкилирующими агентами разработана в ФГБУ РНЦ РХТ и зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 29.12.07 г., регистрационный № ФС-2007/244.)

Оба варианта СТОТ осуществляли на линейном ускорителе электронов в режиме тормозного излучения по единой методике путем последовательного ротационного и статического облучения переднезадними полями с учетом индивидуальных размеров и конфигурации тела больной в объеме от купола диафрагмы до стоп.

Сравнительная оценка средних результатов двух-, трёх- и пятилетней прямой выживаемости произведена с помощью точного критерия Фишера, не зависящего от характеристик выборок. Для оценки степени вариабельности средних использован F-критерий.

Комбинированное лечение с системной лучевой терапией в виде одного из двух вариантов СТОТ применено в клинике ФГБУ РНЦ РХТ в лечении 122 больных распространенным раком яичников. Оценка эффективности применения СЛТ в лечении рака яичников выполнена в сравнении с эффективностью традиционного комбинированного лечения 687 больных с III–IV стадиями и рецидивами заболевания, 497 из которых подвергались химиохирургическому лечению с аналогичными схемами химиотерапии, а 190 дополнительно получали локальную лучевую терапию.

Результаты

При первичном лечении 79 больных с III–IV стадиями заболевания в 46 случаях выполнено СТОТ в суммарной дозе 1 Гр, в 33 — в дозе 9 Гр.

Традиционное химиохирургическое лечение первичных больных позволило достичь трех- и пятилетней выживаемости — в 22,6% и 9,9%, соответственно. Использование локальной лучевой терапии с целью дополнительного цитостатического воздействия статистически не привело к увеличению выживаемости больных (13,2% и 6,6%, соответственно).

Новая схема комбинированного лечения с применением СЛТ, как свидетельствует оценка отдаленных результатов, по эффективности превосходила приведенные выше традиционные схемы, при этом существенно возросли показатели выживаемости больных. Прямая трехлетняя выживаемость достигла 50,1% против 22,6% ($p < 0,001$), пятилетняя — 39,2% по сравнению с 9,9% ($p < 0,001$) в контроле. Пять и более

лет прожили 31 из 79 больных (39,2%), причем у 10 из них применялся СТОТ в суммарной дозе 1,0 Гр, у 21 — в дозе 9,0 Гр.

При лечении 43 пациенток с рецидивами применялся лишь СТОТ в суммарной дозе 1 Гр.

Контрольные показатели прямой двухлетней выживаемости при лечении рецидивов составили 6,9% при химиотерапии и практически не изменились при добавлении локального лучевого воздействия (4,0%). До трех лет не дожила ни одна больная.

При использовании СТОТ показатели двухлетней выживаемости возросли с 6,9% до 35,0% ($p < 0,001$). Трехлетняя выживаемость пациенток достигла 22,5%, пятилетняя — 15,0%.

Обсуждение

По сравнению с конвенциональной терапией полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности новой схемы комбинированного лечения распространенного рака яичников, включающей хирургическое вмешательство, СТОТ и традиционную химиотерапию.

Примененный терапевтический подход позволил практически избежать случаев неэффективного лечения, о чем свидетельствовало существенное уменьшение вариабельности индивидуальных продолжительностей жизни пролеченных больных, как показывает уменьшение коэффициента вариации σ/M с 2,57 в контроле до 0,92 в целевой группе ($p < 0,01$ согласно F-критерию). В то же время величина лечебного эффекта в основной группе существенно превосходила контрольный уровень. По-видимому, улучшение результатов обусловлено как эффективностью самого системного лучевого воздействия, так и увеличением гарантий получения хорошего результата за счет индивидуализации дозного режима СТОТ на основании состояния лимфопоза перед началом лечения.

В свете полученных результатов представляется спорным распространенное в профессиональной среде мнение о преимущественно симптоматическом или паллиативном предназначении системной лучевой терапии, ибо симптоматические или паллиативные методы лечения, временно улучшая состояние онкологических больных, не претендуют на улучшение отдаленных результатов. Поскольку применение СЛТ в нашем исследовании привело к существенному увеличению показателей трех- и пятилетней выживаемости, то разработанные варианты системного лучевого воздействия можно расценивать как правомочные компоненты программ лечения с радикальной целью.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных в пределах одной клинической

стадии (III T3cN0M0) с применением СТОТ в суммарных дозах 1 и 9Гр соответственно исходному индивидуальному лимфопоэтическому статусу пациенток не выявил статистических различий в показателях выживаемости больных, леченных двумя вариантами СТОТ. Пятилетняя выживаемость больных, леченных с применением СТОТ в дозе 1 Гр, составила 27,8%, в дозе 9 Гр — 30,8% ($p = 0,02$). Отсутствие разницы, несмотря на почти 10-кратное различие в суммарных дозах СТОТ, свидетельствует о том, что эффективность системного лучевого воздействия в большей мере определяется его адекватностью ресурсности лимфопоэза, а не величиной поглощенных в опухоли доз радиации. Эта важная особенность подтверждает не прямой, а опосредованный механизм развития терапевтического эффекта при данном виде лучевой терапии

Полученные данные показывают, что необходимым условием успешного использования СТОТ в нетуморицидных дозах для достижения опосредованного через систему гематолимфопоэза терапевтического эффекта является индивидуализированный выбор дозного режима СТОТ, согласованного с исходными соматическими возможностями, и, прежде всего с состоянием лимфопоэтической функции, ее ресурсом.

Условия для получения достаточного цитотоксического воздействия непосредственно на опухолевые клетки при обоих вариантах СТОТ в дозе 9 Гр (NSD = 5–6 Гр) и, тем более, 1 Гр (NSD = 0,4 Гр) несомненно, отсутствуют. В то же время СТОТ в дозах 1 и 9 Гр, безусловно, приводит к появлению в организме носителя опухоли больших количеств клеток с нелетальными повреждениями в нормальных тканях зоны облучения и создает повышенную потребность в репарационно-регенерационных процессах, протекающих с участием стволовых элементов костного мозга и лимфоцитов, в частности, ангиогенных [7]. Вероятнее всего при СТОТ в суммарной дозе 9 Гр эффект развивается по варианту разрыва трофической связи между циркулирующими морфогенными клетками и опухолью вследствие как прямого подавления гематопоэза, так и отвлечения морфогенетического потенциала лимфоцитов на репарацию обширных, но не летальных радиационных повреждений в нормальных тканях. При СТОТ в дозе 1 Гр преобладает последний из названных механизмов, симулируя «гормезисный» эффект действия радиации на иммунную систему.

Заключение

В условиях опухоленосущего истощения морфогенетического ресурса организма-опухоленосителя, что характерно для большинства боль-

ных распространенным раком, опосредованный механизм нетуморицидной СЛТ следует признать перспективным направлением временного контроля опухоли без тяжелого повреждения кроветворной ткани, Системная лучевая терапия в виде различающихся по цитостатической нагрузке вариантов субтотального облучения тела является принципиально новым и эффективным компонентом комбинированного лечения больных злокачественными опухолями яичников. Необходимым и теоретически обоснованным условием эффективности служит дифференцированный выбор дозно-временного режима СТОТ соответственно исходному состоянию каждой больной с учетом ресурсности лимфопоэтической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина. — 1985. — 256 с.
2. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных.- СПб: Из-во ФОЛИАНТ. — 2004. — 336 с.
3. Гранов А.М., Шутко А.Н. Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости. — СПб: Гиппократ. — 2002. — 223с.
4. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. и др. Концепция морфообразовательной функции лимфоцитов и ее значение для практики // Проблема адаптации биологических систем к экстремальным факторам. — М.: Наука. — 1991. — С. 620–665.
5. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практик. онкол. — 2000. — № 4. — С. 32–37.
6. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). — СПб.: Изд-во Н-Л. — 2012. — 68 с.
7. Hur J, Yang H-M, Yoon Ch-H et al. Identification of a novel role of T cells in postnatal vasculogenesis. Characterization of endothelial progenitor cell colonies // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1671–1682.
8. Shoutko A, Shatinina N. Chronic cancer — could it's be? «Coherence» // Int. J. Integrative Med. — 1998. — Vol. 2. — P.36–40.
9. Shoutko A, Ekimova L, Vasilyeva M, Shatinina N. Tissue factors involved in cancer induction. — In: Peter J, Schnider G, Bayer A (eds) High level of natural radiation and radon areas: radiation dose and health effects. Bundesamt fur Strahlenschutz Schriften. — Munich, Germany, 2000. — Vol. 2. — P. 467–470
10. Shoutko A, Yurkova . Indirect control of tumor growth inradiotherapy «Coherence» // Int. J.Integrative Med. — 2001. — Vol. 2. — P. 36–40
11. Shoutko A., Lytkina I., Ekimova L.et al. Regular long-term fluctuations of death rate and lymphopoiesis by tumor patients treated with different cytotoxic agents // 32nd Annual Meeting of the Europ. So-

- ciety for Radiation Biology (ESRB). — Belgium. — 2002. — P. 141–142.
12. Shutko A., Ekimova L., Shoumski I. et al. Lymphopoiesis of treated oncological patients is a probable source of individual life span's variability // 13th Int. Congress of Radiat. Res. (ICRR). — San Francisco, CA, USA. — 08.12.2007. — P. 58.
 13. Shoutko A, Ekimova L, Mus V, Sokurenko V Fluctuations of CD34+cells number in blood of cancer patients during final year of life // Medical Health Science J. — 2012. — Vol. 13. — P. 7–13 .

L.E. Yurkova, A.N. Shutko

**ASSESSMENT OF THERAPEUTIC
POSSIBILITIES OF SYSTEMIC RADIOTHERAPY
AS A COMPONENT OF COMBINED
TREATMENT FOR ADVANCED OVARIAN
CARCINOMA**

Russian Research Center of Radiology and Surgical
Technologies, St. Petersburg

The new technology of combined treatment for patients with ovarian carcinoma of III–IV stages and its relapse is presented. The essentially new component is systemic radiotherapy in nontumoricidal doses. It is used with both traditional surgical and chemotherapeutic components. Systemic radiotherapy is carried out in a form of subtotal body irradiation in two dose-time options with total dose of 1 Gy and 9 Gy. The choice of radiation option is carried out taking into account the initial somatic resource of patients estimated by the condition of lymphopoiesis. The use of systemic radiotherapy in combined treatment of advanced ovarian carcinoma allowed to achieve the significant increase of 3-, 5-year survival in patients as compared to traditional chemo-surgical method. Indirect mechanism of nontumoricidal systemic radiotherapy is to be considered as a vital way for tumor control.

Key words: ovarian carcinoma, subtotal body irradiation, lymphocytes

Поступила в редакцию 05.07.2013

И.Е. Воробцова, Е.Д. Коузова, И.С. Колесникова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ UROVYSION И AURKA FISH АНАЛИЗОВ КЛЕТОК ОСАДКА МОЧИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

На выборке из 31 пациента сравнивали информативность двух FISH-анализов клеток осадка мочи — AURKA и UroVysion — для диагностики рака мочевого пузыря (РМП) и его рецидивов. Совпадение результатов обоих FISH тестов наблюдалось в 93,5% случаев. Полученные предварительные данные свидетельствуют о возможности замены дорогостоящего набора UroVysion на более дешёвый зонд AURKA без потери информативности. Это поможет увеличить обращаемость пациентов при мониторинге рецидивов РМП, оптимизировать лечение и таким образом улучшить прогноз.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, диагностика, FISH, UroVysion, AURKA

Ранняя диагностика рака мочевого пузыря (РМП) и его рецидивов существенно увеличивает шансы больного на благоприятный исход заболевания. Папиллярные новообразования (T_a) и опухоли, не прорастающие глубже собственной пластинки слизистой оболочки (T₁), часто рецидивируют и требуют систематического цистоскопического обследования больного. Используемые дополнительные — неинвазивные методы исследования клеток осадка мочи (цитологический, проточноцитофлуориметрический), будучи высокоспецифичными, обладают недостаточной чувствительностью и могут давать ложноотрицательные результаты. Это порождает риск необнаружения прогрессии заболевания в менее курабельную, потенциально фатальную форму мышечно-инвазивного РМП. После оперативного, лучевого лечения или химиотерапии мышечно-инвазивного РМП (T₂–T₄) также необходимы повторные цистоскопические обследования пациентов для выявления возможных рецидивов. Поскольку цистоскопия является травматичной процедурой для больного и не всегда возможна по объективным причинам (гематурия, суженная уретра), необходим поиск неинвазивных методов, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью, пригодных для целей мониторинга. К таким методам

относится флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), позволяющая по наличию определённых генетических изменений в клетках осадка мочи устанавливать диагноз РМП. UroVysion-тест, основанный на FISH, был разработан на базе результатов исследования хромосомных нарушений, наиболее типичных для РМП [8], и одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для диагностики рецидивов РМП. В набор UroVysion входят флуоресцентные ДНК-зонды, специфически гибридизующиеся с центромерными участками 3, 7 и 17 хромосом и с локусом 9p21. По данным литературы [1, 2, 8.] и нашему опыту чувствительность и специфичность метода достаточно высоки — 85–87% и 90–95% соответственно. В то же время высокая стоимость набора UroVysion фирмы Abbott Molecular препятствует его широкому использованию в клинической практике. В ряде исследований [3, 6, 7, 9] показано, что при некоторых злокачественных новообразованиях, в том числе и при РМП, в клетках опухоли наблюдается увеличение количества Auroга-киназы, что связано с амплификацией района 20q13.2, где находится ген, кодирующий данный фермент. Стоимость флуоресцентного ДНК-зонда, специфичного к этому району хромосомы 20 — Vysis AURKA Spectrum Gold (Abbot Molecular, USA) значительно ниже, нежели стоимость UroVysion теста. В случае совпадения результатов UroVysion и AURKA FISH анализов можно было бы рекомендовать использование AURKA-исследования в качестве неинвазивного относительно дешёвого метода диагностики РМП и его рецидивов.

Материал и методика

Выборка пациентов состояла из 31 человека в возрасте от 32 до 87 лет, обследованных цистоскопически и с помощью UroVysion теста на предмет выявления РМП. Методика приготовления препаратов клеток осадка мочи описана ранее [1]. Препараты, ранее проанализированные с использованием набора UroVysion, перегибридизовывали с Vysis AURKA Spectrum Gold FISH зондом в соответствии с протоколом фирмы. Под флуоресцентным микроскопом,

используя фильтры DAPI и Gold, подсчитывали количество жёлтых сигналов в каждой из 100 проанализированных морфологически аномальных уротелиальных клеток. Результаты обрабатывали статистически, используя компьютерную программу Statistica 6.0, достоверность отличий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

Из 31 пациента 6 человек были обследованы при первичном обращении, 25 человек – после проведённого противоопухолевого лечения.

В таблице представлены результаты AURKA теста у пациентов с отрицательным и положительным диагнозом по данным UroVysion анализа. Средние количества флуоресцентных сигналов AURKA на клетку в выборке «отрицательных» и «положительных» пациентов составили $2,03 \pm 0,01$ и $2,90 \pm 0,18$ соответственно и отличались друг от друга достоверно ($p < 0,01$). Таким образом, по нашим данным, аномальными можно считать уротелиоциты с количеством копий гена Аигога-киназы больше 2. У лиц с положительным результатом UroVysion теста доля аномальных клеток оказалась большей, чем у людей с отрицательным результатом. В среднем эти показатели составили $37,9 \pm 7,6\%$ (lim 12–84) и $2,6 \pm 0,6\%$ (lim 0–8) соответственно и также отличались достоверно ($p < 0,01$).

Сопоставление результатов 3 методов диагностики РМП (AURKA, UroVysion и цистоскопия) показало, что у 29 из 31 пациентов, т. е. в 93,5% случаев, наблюдалось совпадение оценок по UroVysion и AURKA тестам. У 2 пациентов (109, 121) при отрицательном результате UroVysion результат AURKA-теста был квалифицирован нами как условно положительный, поскольку доля клеток с аномальным количеством сигналов составила всего 8%, что значительно ниже средней величины этого показателя в группе «положительных» пациентов и соответствует верхнему пределу его варьирования в группе «отрицательных» пациентов.

Совпадение результатов AURKA теста с данными цистоскопии у больных, которым она проводилась (24 из 31), наблюдалось в 83,3% случаев. У пациентов 5 и 106 цистоскопически опухоль не была обнаружена, в то время как результаты AURKA и UroVysion тестов оказались положительными. Возможно, FISH-методы выявляют наличие генетически аномальных клеток в моче раньше, чем опухоль может быть обнаружена при цистоскопическом исследовании.

Обсуждение

Данные, полученные в настоящем исследовании на небольшой группе пациентов, свиде-

Результаты AURKA-теста у пациентов с отрицательным и положительным диагнозом по данным UroVysion-анализа

№ пп.	Кодовый номер пациента	Кол-во проанализированных клеток	Среднее кол-во сигналов на клетку	Кол-во аномальных клеток, %
UroVysion-«отрицательные» пациенты				
1	27	78	2,10	6,4
2	54	100	2,01	1
3	87	100	2,04	4
4	89	26	2,00	0
5	92	100	2,05	3
6	96	80	2,00	0
7	97	100	1,96	1
8	107	100	2,00	0
9	108	100	2,03	3
10	109	100	2,14	8
11	111	50	2,04	4
12	113	100	1,99	1
13	117	100	2,04	2
14	118	100	2,00	0
15	119	100	2,10	5
16	121	100	2,12	8
17	134	100	1,98	0
18	141	100	1,98	2
19	143	100	2,03	5
20	95*	101	1,98	0
21	120*	100	2,00	0
22	129*	100	2,05	3
Мср. \pm m			$2,03 \pm 0,01$	$2,6 \pm 0,6$
Размах варьирования			1,96–2,14	0–8
UroVysion-«положительные» пациенты				
23	45	100	2,57	58
24	47	80	3,23	50
25	91	100	2,40	21
26	104	100	2,24	24
27	98	80	2,38	18,75
28	106	100	3,71	84
29	5*	100	2,20	12
30	12*	100	2,43	22
31	113*	100	2,90	51
Мср. \pm m			$2,90 \pm 0,18$	$37,9 \pm 7,6$
Размах варьирования			2,20–3,71	12–84

* — первично обследованные пациенты

тельствуют о пригодности AURKA FISH анализа для диагностики РМП, поскольку наблюдается достаточно хорошее совпадение его результатов как с оценками по UroVysion тесту, так и с данными цистоскопии. FISH анализ с помощью Vysis AURKA Spectrum Gold зонда основывается на его способности идентифицировать изменения в количестве копий локуса 20q13,2, где расположен ген, кодирующий Aurora-киназу. Этот фермент участвует в регулировании деления клеток, влияя на функцию центросом, образование веретена деления и процесс сегрегации хромосом. В норме наибольший уровень этого фермента наблюдается в G2/M-фазе и практически не определяется в G1 и S фазах клеточного цикла [4]. При поверхностном РМП стадий Ta и T1 низкой степени злокачественности (LG) клетки, как правило, диплоидны или окологиплоидны. Такие опухоли редко превращаются в мышечно-инвазивные. Поверхностные опухоли, в клетках которых наблюдается анеуплоидия склонны к прогрессии в инвазивную клинически агрессивную метастазирующую карциному [5]. Увеличение количества сигналов AURKA, выявляемых методом FISH, коррелирует с амплификацией и сверхэкспрессией гена, кодирующего Aurora-киназу и степенью анеуплоидии, что свидетельствует о его участии в развитии РМП через нарушение сегрегации хромосом и возникновение анеуплоидной клеточной популяции с агрессивным фенотипом [9].

Амплификация гена Aurora-киназы в клетках осадка мочи была продемонстрирована в некоторых исследованиях [6, 7]. Однако, до настоящего времени внедрения AURKA теста в клиническую практику (что особенно важно для мониторинга рецидивов) не произошло. В определённой мере это связано с отсутствием установленных аналитических критериев (cut-off) аномальности характера сигнала AURKA (количество сигналов в клетке, доля клеток с аномальным характером сигнала, количество клеток, которое необходимо проанализировать). Для теста UroVysion такие критерии были установлены после сравнения характера FISH-сигналов в клетках осадка мочи урологически здоровых людей и больных РМП [8]. Сравнение характера сигнала AURKA в уротелиоцитах UroVysion-«отрицательных» и UroVysion-«положительных» пациентов показало, что у последних среднее число флуоресцентных сигналов на клетку и доля аномальных клеток достоверно повышены (см. табл.). Исходя из наших результатов, можно заключить, что при обнаружении среди 100 просмотренных аномальных уротелиоцитов более 8 клеток (верхний предел варьирования этого показателя в выборке UroVysion-«отрицательных» пациентов) с количеством сигналов AURKA больше 2

случай может расцениваться как «положительный». При подсчёте числа аномальных уротелиоцитов среди 25, 50, 75 и 100 просмотренных оказалось, что для оценки случая как «+» или «-» достаточно просмотреть 25 клеток (данные не приводятся).

Однако, поскольку в работе в качестве контроля мы использовали условно здоровых людей (с отсутствием признаков рецидива РМП по данным UroVysion или цистоскопии), необходимы дальнейшие исследования по установлению cut-off для теста AURKA на достаточной выборке лиц с отсутствием в анамнезе диагноза РМП. В то же время предварительные результаты являются обнадеживающими в плане возможного использования неинвазивного и относительно дешёвого теста AURKA как в клинической практике, так и для скрининговых обследований групп риска (курильщики, люди, профессионально связанные с химическими производствами и др.).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках реализации ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» в рамках государственного контракта «Разработка метода картирования опухолеспецифических сайтов метилирования гена DUSP9 для целей ранней диагностики светлоклеточной карциномы почки» (Государственный контракт № 14.512.11.0044).

Литература

1. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж., Школьник М.И. и др. Применение интерфазного FISH метода на клетках осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов // Онкоурология. — 2011. — № 1. — С. 73–78.
2. Троянов А.В. Диагностика и прогнозирование рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря при помощи клинических методов и FISH-анализа // Онкоурология. — 2012. — № 3. — С. 43–50.
3. Bishoff J.R., Anderson L., Zhu Y. et al. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers // EMBO J. — 1998. — Vol. 17. — P. 3052–3065.
4. Marumoto T., Zhang D., Saya H. Aurora A — a guardian of poles // Nat. Rev. Cancer. — 2005. — Vol. 5. — P. 42–50.
5. Nakamura K., Kasabian N.G., Adedonizio J.C. et al. Correlation of heterogeneity index score (HIS) of DNA content in bladder cancer recurrence // Urology. — 1987. — Vol. 30. — P. 498–500.
6. Park H.S., Park W.S., Bondaruk J. et al. Quantitation of Aurora kinase A gene copy number in urine sediments and bladder cancer detection // J. Natl. Cancer Inst. — 2008. — Vol. 100. — P. 1401–1411.
7. Sen S., Zhou H., Zhang R.D. et al. Amplification/overexpression of a mitotic kinase gene in human bladder cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 1320–1329.

8. Sokolova I.A., Halling K.C., Jenkins R.B. et al. The development of a multitarget, multicolor Fluorescence In Situ Hybridization assay for the detection of Urothelial carcinoma in urine // *J. Mol. Diagn.* — 2000. — Vol. 2. — P. 116–123.
9. Zhou H., Kuang J., Zhong L. et al. Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 20. — P. 189–193.

I.E. Vorobtsova, E.D. Kouzova, I.S. Kolesnikova

**COMPARATIVE EVALUATION OF
INFORMATIVE VALUE OF UROVYSION AND
AURKA FISH TESTS OF URINE SEDIMENT
CELLS FOR THE DIAGNOSIS OF BLADDER
CANCER**

Russian Research Center of Radiology and Surgical
Technologies, St. Petersburg

Informative value of two tests based on FISH of exfoliated urothelial cells in urine sediment (AURKA and UroVysion) was compared in the group of patients (31 persons) with the history of bladder cancer. Coincidence in results of both FISH assays was found in 93.5%. These preliminary data offer the possibility of replacing expensive UroVysion kit by a cheaper AURKA FISH probe and it could be used for monitoring of recurrence in bladder cancer patients.

Key words: bladder cancer, FISH, UroVysion, AURKA

Поступила в редакцию 05.07.2013

А.В. Карташев¹, В.М. Виноградов¹, В.Б. Войтенков²

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ПУТЕЙ И ЦЕНТРАЛЬНОГО ТОРМОЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПОДГОТОВКЕ К КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального
медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

Исследовано состояние центральных моторных путей и соотношения тормозных и возбуждающих взаимодействий ЦНС при глиомах головного мозга. Применялась методика транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) с изучением времени центрального моторного проведения (ВЦМП), амплитуды и латентности вызванных моторных ответов, длительности периода молчания. Исследовано 10 пациентов с глиомами и 16 человек группы сравнения. В группе глиом в 90% случаев проведение ТКМС позволило выявлять нарушение проведения по центральным моторным путям. В 40% случаев в группе глиом выявлена активация центрального торможения в полушариях, пораженных опухолью.

Ключевые слова: глиомы, транскраниальная магнитная стимуляция, период молчания, вызванный моторный ответ.

Проблема прогноза результатов лечения больных с опухолями головного мозга является актуальной темой для современной медицины, и решение ее требует применения высокотехнологичных методик диагностики и мультидисциплинарного подхода.

Злокачественные глиомы — наиболее распространенный тип первичной опухоли головного мозга у взрослых, с общей заболеваемостью 4–5 случаев на 100 000 человек в год, характеризующейся тяжелым течением и высокой смертностью [12]. Течение опухолевого заболевания в известной степени зависит от психоэмоционального фона до начала и во время заболевания [10]. В поддержании психоэмоционального гомеостаза определяющую роль играет нейроэндокринная система, соотношение и активность нейротрансмиттеров и нейрогормонов. Тормозные и возбуждающие нейротрансмиттеры находятся в состоянии постоянного динамического взаимодействия в зависимости от условий сре-

ды, а так же генетических и эпигенетических факторов [4].

Тормозные нейромедиаторы, и в первую очередь гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывают противоопухолевое действие в большинстве моделей злокачественных новообразований [8, 11]. Глиомы выделяют глутамат, а повышенные содержания ГАМК снижает их способность к инвазии и миграции [17, 18]. Представленность ГАМК-рецепторов максимальна в низкопролиферативных фракциях глиоматозных клеток и практически отсутствует в высокопролиферативных [16]. Увеличение содержания ГАМК в ликворе при глиомах описано рядом авторов [5, 15]. По данным биохимических исследований, проведение в клинической практике лучевой терапии глиом повышает в опухолевой ткани содержание ГАМК [7, 14]. В этой связи интерес представляет исследование активности системы ГАМК и центрального торможения в целом при глиомах.

У человека исследование центрального торможения проводится различными способами: биохимическим (измерение ГАМК в средах организма), нейровизуализационным (с помощью МРТ-спектроскопии) и нейрофизиологическим (с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС)). Последний способ является предпочтительным, так как сочетает в себе оценку проведения по моторным путям ЦНС и исследование соотношения церебрального торможения и возбуждения, безопасен и относительно недорог [6].

ТКМС широко применяется в диагностическом процессе при новообразованиях головного мозга, отдельные работы посвящены применению этой методики при глиомах [1]. При новообразованиях опухолевой природы (глиомах и невриномах) среднего мозга, моста и продолговатого мозга наблюдается удлинение латентности вызванного моторного ответа (ВМО) и увеличение времени центрального моторного

проведения (ВЦМП). После нейрохирургического вмешательства латентность ВМО и продолжительность ВЦМП, как правило, снижаются. Амплитуда ВМО достоверно не изменяется [3].

Период молчания, исследуемый с помощью ТКМС, отражает в основном тормозные воздействия в ЦНС, в частности активность ГАМК-эргической системы [6]. Показано, что проведение ТКМС у человека повышает содержание ГАМК и оказывает тормозное действие в ЦНС [9, 19]. Применение ГАМК-эргических препаратов удлиняет продолжительность периода молчания [2].

Сведений о нейрофизиологическом изучении центрального торможения (периода молчания при ТКМС) в сочетании с исследованием проводимости по моторным путям при глиомах в доступном объеме литературы нам найти не удалось.

Целью нашей работы являлась нейрофизиологическая оценка состояния центральных моторных путей и соотношения центрального торможения и возбуждения у больных злокачественными глиомами головного мозга.

Материал и методика

Обследовано 26 пациентов. 16 человек составили группу сравнения (неврологически здоровые, ТКМС проводилось в рамках скринингового исследования), средний возраст 42 года, 11 мужчин, 5 женщин. Группа пациентов с глиомами состояла из 10 человек. Средний возраст 49,5 лет, 5 мужчин, 5 женщин. У всех пациентов был установленный гистологически диагноз глиомы больших полушарий головного мозга: у 8 — анапластическая астроцитома, у 1 — анапластическая олигодендроглиома, у 1 — глиобластома. Опухоли локализовались в правой гемисфере у 3 и в левой — у 7 пациентов. Срок проведения исследования с момента появления первых жалоб от 60 до 163 суток, в среднем 108 суток. Все пациенты прошли хирургическое лечение, полного удаления глиомы не было ни в одном случае; средний срок проведения исследования от момента оперативного лечения составлял 30 дней, минимальный — 22 дня. Исследование у всех пациентов группы глиом проводилось в рамках подготовки к конформной лучевой терапии.

Все пациенты основной группы получали в послеоперационном периоде курс конформной химиолучевой терапии на аппаратах Axesse и Precise компании Elekta, в режиме укрупненного фракционирования, разовая очаговая доза — 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 51 Гр. На фоне облучения больные получали монокимиотерапию препаратом темодал по 250 мг. По достижении СОД 18, 24, 30, 36, 42, 48 Гр. (суммарная доза химиотерапии 1500 мг.)

Клинически у пациентов группы глиом отмечались признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома (9 случаев, 90%), парезы до 4 баллов (3 случая, 30%), патологические кистевые и стопные знаки (в 3 случаях, 30%). Выраженных парезов и параличей не было ни у одного пациента. Все пациенты в обеих группах были правшами (доминантное полушарие правое).

Всем пациентам проводилась ТКМС с оценкой латентности, амплитуды и формы кортикального и сегментарного ВМО с m. abductor pollicis brevis с двух сторон, ВЦМП при снятии с m. abductor pollicis brevis с двух сторон, продолжительности периода молчания с m. abductor pollicis brevis с двух сторон. ТКМС проводилось по стандартной методике с помощью кольцевого койла [6].

Так как имеется зависимость между временем суток и продолжительностью периода молчания и другими ТКМС-феноменами [14], все исследования в обеих группах проводились в одно и то же время, между 12:00 и 15:00. Отдельно учитывались и сравнивались все показатели, полученные с правой и левой стороны, а также усредненные по обеим сторонам.

Для стимуляции использовался транскраниальный магнитный стимулятор «Нейро-МС» производства фирмы «Нейрософт» и электронейромиограф «Нейро-МВП» производства фирмы «Нейрософт». Регистрировалось не менее трех ВМО с каждой мышцы с последующим усреднением полученных параметров.

Результаты и обсуждение

Ни у одного пациента обеих групп не наблюдалось нежелательных эффектов или отказа от продолжения исследования вследствие болевых ощущений. После проведения ТКМС не зарегистрировано повышенной сонливости или изменений настроения и восприятия.

Параметры амплитуды и латентности ВМО и показатели проведения в группе глиом и группе сравнения приведены в табл. 1:

Таблица 1

Показатели вызванного моторного ответа в группе глиом и группе сравнения (M±m)

Параметры	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Латентность, мс	Амплитуда, мВ
	Основная группа (n = 10)		Группа сравнения (n = 16)	
ВЦМП, пр. m. Abd. Pol. Brev.(мс)	10,13 ± 3,91		7,95 ± 0,7	
ВЦМП, лев. m. Abd. Pol. Brev. (мс)	8,75 ± 1,15		7,67 ± 1,01	
Средняя разница ВЦМП (мс)	2,04 ± 2,01		0,57 ± 1,01	
ВМО кортикальный правый	23,34 ± 3,3	1,36 ± 1,12	21,41 ± 1,74	5,43 ± 2,05
ВМО кортикальный левый	21,89 ± 1,43	1,84 ± 1,62	20,94 ± 2,53	3,25 ± 2,01
ВМО сегментарный правый	13,72 ± 1,54	5,19 ± 3,89	13,33 ± 1,88	7,66 ± 1,78
ВМО сегментарный левый	13,16 ± 1,44	5,21 ± 3,1	13,11 ± 1,94	5,94 ± 1,83

Как можно видеть из представленных данных, в группе сравнения усредненные результаты соответствовали медицинской норме. В группе глиом во всех случаях наблюдается тенденция к меньшей амплитуде корковых ВМО, что отражает снижение функциональной активности нейронов моторной коры; также в этой группе обращает на себя внимание несколько большее ВЦМП при проведении по правому кортико-моторному пути (при стимуляции правой гемисферы).

При анализе каждого конкретного клинического случая выраженные отклонения от нормы (полифазия коркового ВМО, асимметрия ВЦМП более 3 мс, удлинение латентности кортикального ВМО) наблюдались в 2 случаях (20%). Признаки средней степени выраженности замедления проведения по кортико-моторному пути (дисперсность коркового ВМО, асимметрия ВЦМП 2 мс, выраженный перепад амплитуд коркового и сегментарного ВМО) отмечались в 3 случаях (30%). Признаки умеренной дисфункции проведения в виде асимметрии ВЦМП 1 мс, умеренной дисперсности коркового ВМО, перепада амплитуд средней степени выраженности наблюдались у 4 пациентов (40%). Форма ВМО в группе сравнения имела дисперсный характер лишь в 2 случаях (13%), в то время как в группе глиом в 80% случаев (у 8 пациентов) этот параметр был изменен. Полностью соответствовали норме параметры ТКМС в группе глиом только у 1 пациента (10% случаев).

Таким образом, при проведении ТКМС удалось выявить убедительные признаки нарушения проведения по центральным двигательным путям в 50% случаев, всего же признаки нарушения проведения всех степеней выраженности по центральным моторным путям обнаружены в 90% больных.

В норме в доминантной полушарии период молчания длиннее на 30–40 мс. в обеих группах при сравнении усредненных величин между сторонами была выявлена нормальная асимметрия (табл. 2).

Таблица 2

Показатели периода молчания в группе глиом и группе сравнения (M±m)

Параметры	Основная группа (n = 10)	Группа сравнения (n = 16)
Период молчания справа, мс	128,43 ± 49,21	151,71 ± 38,21
Период молчания слева, мс	126,65 ± 39,61	126,71 ± 27,4
Асимметрия периода молчания, мс	40,17 ± 28,06	37,85 ± 31,06

При сравнении продолжительности периода молчания в группе глиом в пораженном и непораженном полушариях в нашем исследова-

нии в непораженном полушарии средняя продолжительность периода молчания составляла 112 ± 47 мс, в пораженном — 142 ± 29 мс.

При оценке каждого конкретного случая выявлено, что в 4 случаях (40%) в группе глиом асимметрия между пораженным и непораженным полушариями составляла более 40 мс. Во всех случаях в пораженном полушарии период молчания был длиннее (в одном случае — на 80 мс), чем в непораженном. В группе контроля такая асимметрия имела место лишь в 2 случаях (12%).

Таким образом, в группе глиом в пораженном полушарии в 40% случаев наблюдалось нарушение процессов центрального торможения с их повышением. Из данных литературы известно, что продолжительность периода молчания соответствует активности системы ГАМК [13]. Для глиом характерно выделение глутамата [17, 18], но наличие в головном мозгу этого типа опухоли связано с общим и местным повышением содержания ГАМК [5, 15]. Можно предполагать, что наличие глиомы вызывает компенсаторную активацию центрального торможения в пораженном полушарии у некоторых пациентов.

В нашем исследовании у всех пациентов до проведения ТКМС проводилось частичное удаление опухоли. Большой интерес представляет исследование центрального возбуждения у пациентов до проведения хирургического вмешательства. Кроме того, предметом дальнейшего исследования могло бы стать изучение динамики проведения по центральным моторным путям и соотношения церебрального возбуждения и торможения по результатам комбинированного лечения.

Выводы

1. Транскраниальная магнитная стимуляция хорошо переносится пациентами со злокачественными глиомами головного мозга, применение ТКМС позволяет в 90% случаев выявлять нарушения проведения по центральным моторным путям.
2. У пациентов со злокачественными глиомами в 40% случаев отмечается асимметрия процессов торможения и возбуждения ЦНС, с активацией центрального торможения в пораженном полушарии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» в рамках государственного контракта № 14.512.11.0044

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтенков В.Б., Киселева Л.Н., Карташев А.В. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция при новообразованиях головного мозга // Сибир. онкол. журн. — 2012. — № 5. — С. 85–89.
2. Войтенков В.Б., Киселева Л.Н., Карташев А.В. Исследование влияния дельта-сон индуцирующего пептида на процессы центрального торможения у человека // Врач-аспирант. — 2012. — № 3. — С. 290–294.
3. Гимранов Р.Ф., Курдюкова Е.Н. Оценка состояния пирамидной системы у пациентов с опухолями ствола головного мозга // Вопр. нейрох. — 2003. — № 1. — С. 32–35.
4. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. и пр. Системные мозговые механизмы нейроиммунотензии: психоэмоциональный вклад // Бюл. Сибир. отделения РАМН. — 2004. — № 2. — С. 90–97.
5. Кривопуск М.Е. Аммиак, глютаминовая кислота, глютамин и γ -аминомасляная кислота в люмбальной и желудочковой жидкости больных с опухолями центральной нервной системы // Вопр. мед. химии. — 1965. — Т. 11. — В. 5. — С. 59–62.
6. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003. — 378 с.
7. Сытинский И.А., Чайка Т.В., Бернштам В.А. γ -аминомасляная кислота и глутаматдекарбоксилаза в опухолях головного мозга человека // Вопросы медицинской химии. — 1968. — Т.14. — С. 434–436.
8. Al-Wadei H.A., Al-Wadei M.H., Ullah M.F., Schuller H.M. Celecoxib and GABA cooperatively prevent the progression of pancreatic cancer in vitro and in xenograft models of stress-free and stress-exposed mice // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — P. 433–446.
9. Brasil-Neto J.P., Cammarota A., Valls-Sole J., Pascual-Leone A. et al. Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 92. — P. 383–386.
10. Heffner K.L., Loving T.J., Robles T.F. et al. Examining psychosocial factors related to cancer incidence and progression: In search of the silver lining // Brain Behav Immun. — 2003. — Vol. 17. — P. 109–111.
11. Israël M. A possible primary cause of cancer: deficient cellular interactions in endocrine pancreas // Mol. Cancer. — 2012. — Vol.11. — P. 63–70.
12. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas // Acta Neuropathol. — 2005. — Vol. 109. — P. 93–108.
13. Sale M.V., Ridding M.C., Nordstrom M.A. Cortisol inhibits neuroplasticity in human motor cortex // The Journal of Neuroscience. — 2008. — Vol. 28. — P. 8285–8293.
14. Sale M.V., Ridding M.C., Nordstrom M.A. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation // Exp. Brain Res. — 2007. — Vol. 181. — P. 615–626.
15. Schmidt D., Loscher W. Plasma and cerebrospinal fluid v-aminobutyric acid in neurological disorders // J. Neurol., Neurosurg., and Psychiat. — 1982. — Vol. 45. — P. 931–935.
16. Smits A., Jin Z., Elsir T. et al. GABA-A channel subunit expression in human glioma correlates with tumor histology and clinical outcome // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — P. 1–10.
17. Takano, T. et al. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 1010–1015.
18. Watkins S., Sontheimer H. Unique biology of gliomas: challenges and opportunities // Trends in Neurosciences. — 2012. — Vol. 35. — P. 546–556.
19. Werhahn K.J., Kunesh E., Noachtar S. et al. Differential effects on motocortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans // J. Physiol. — 1999. — Vol. 517. — P. 591–597.

A.V. Kartashev¹, V.M. Vinogradov¹, V.B. Voitenkov²

THE FIRST EXPERIENCE OF ESTIMATION OF MOTOR PATHWAYS AND CENTRAL INHIBITION IN PATIENTS WITH BRAIN MALIGNANT GLIOMAS AT PREPARATION FOR CONFORMAL RADIATION THERAPY

¹Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies,

²Research Institute for Childhood Infections of the Federal Medical and Biological Agency St. Petersburg

We investigated central motor pathways and central inhibition in patients with brain gliomas by transcranial magnetic stimulation (TMS). 10 glioma patients and 16 matching controls were enrolled. Central motor conduction time, MEP latencies and amplitudes and silent period were evaluated. In 90% glioma patients TMS parameters were abnormal, mostly MEP shapes and thresholds were affected. In 40% of the cases central inhibition in glioma affected hemisphere was abnormally high. We propose that TMS is safe and informative tool in glioma patients; central inhibition seems to be affected in some cases by the glioma presence in the hemisphere. One of the possible causes of that may be GABA system activation.

Key words: glioma, transcranial magnetic stimulation, silent period, caused motor response

Поступила в редакцию 05.07.2013

А.Р. Насыров, Т.Л. Пирхалава, Я.В. Коровина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ СИСТЕМНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ВНЕПЕЧЁНОЧНОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Проведена оценка эффективности комбинации системного и регионарного режимов введения химиопрепаратов в сравнении с системной химиоинфузией в лечении 70 пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака (КРР) в печень после внепечёночного прогрессирования заболевания. Применение комбинированной терапии статистически достоверно увеличивает общую выживаемость более чем в два раза по сравнению с группой системной ХТ (медиана 10 против 4,5 мес., $p = 0,002$), а также время до внутрипечёночного прогрессирования (медиана 5,9 против 3,5 мес., $p = 0,01$). Кроме того, имеется тенденция к большей частоте объективных ответов в группе комбинированной терапии (7 (18%) против 3 (9,7%) в группе системной химиотерапии ($p = 0,49$)), однако, разница статистически недостоверна, и необходимо дальнейшее изучение на большем клиническом материале.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, химиоинфузия в печёночную артерию, ХИПА.

КРР является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний, занимая четвертое место в мире по заболеваемости и второе по смертности от злокачественных новообразований. Ежегодная заболеваемость КРР во всём мире достигает 1 000 000 случаев, а ежегодная смертность превышает 500 000. К тому же, по прогнозам, в ближайшие два десятилетия ожидается увеличение заболеваемости в связи с ростом населения и его старением как в развитых, так и в развивающихся странах [4, 34].

На момент установления диагноза около 25% пациентов имеют синхронное метастатическое поражение печени, ещё у 25–30% пациентов метастатические метастазы развиваются в течение ближайших двух-трёх лет [1, 26].

Наиболее эффективным методом лечения метастатического поражения печени является хирургическая резекция. Однако, несмо-

тря на значительное расширение показаний к резекции печени в последнее время, радикальная операция возможна только у 10–25% больных с метастазами в печени. Это связано с внутри- и — внепечёночным распространением, общесоматическим статусом, или другими причинами. У большинства пациентов в течение ближайших 3–5 лет после резекции печени наблюдается рецидив [1, 3, 24].

Для лечения пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени в настоящее время широко применяются методы локальной терапии, а также системная и регионарная химиотерапия как отдельно, так и в комбинации [4–6, 15–17, 21, 22, 26, 30].

К методам локального воздействия относят радиочастотную и криоабляцию, а также менее распространённые инъекционную этанол-терапию и электрохимический лизис. Однако эти техники также имеют ограничения, связанные как с объёмом метастатического поражения, так и с локализацией. Кроме того, рецидив развивается примерно у половины пациентов получавших локорегионарное лечение [2, 6, 30], следовательно, подавляющее большинство пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень, нуждается в противоопухолевой химиотерапии.

Традиционно применяется системная химиотерапия с использованием схем на основе различных комбинаций оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов [4, 15, 16, 22]. Также в последнее время активно развиваются методы интервенционной радиологии, такие как: химиоинфузия в печёночную артерию, различные варианты эмболизации печёночной артерии и воротной вены [1, 3, 19, 26, 31].

Методики регионарной химиотерапии основаны на двойном кровоснабжении печени (1/3 из печёночной артерии и 2/3 из воротной вены). При этом метастазы КРР в печень кровоснабжаются в основном из печёночной артерии. Таким образом, введение химиопрепарата непосредственно в печёночную артерию повышает кон-

центрацию цитостатика в опухолевом очаге за счёт эффекта «первого прохождения», что даёт большую частоту объективных ответов по сравнению и системной химиотерапией, с одновременным снижением концентрации препарата в системном кровотоке и как следствие снижением общей токсичности [1, 3, 7, 26, 30]. В связи с этим в настоящее время довольно широко применяются методы регионарной химиотерапии при изолированном метастатическом поражении печени как при нерезектабельных формах, так и в сочетании с хирургической резекцией [3, 9, 26–30].

По данным большинства исследований, применение регионарной химиотерапии даёт большую частоту объективных ответов. Также в некоторых работах показано увеличение выживаемости по сравнению с системной химиотерапией [19, 27, 30]. (Табл. 1).

Внепечёчное прогрессирование заболевания считается противопоказанием к дальнейшему проведению регионарного лечения, поэтому пациенты, как правило, переводятся на системный режим введения химиопрепаратов, либо симптоматическую терапию [1, 3, 13]. Однако основной причиной смерти пациентов является прогрессирование метастазов именно в печени, которое более успешно удаётся контролировать методами регионарной химиотерапии [1, 3, 19, 27, 30]. Поэтому представляется вероятным улучшение результатов лечения данной группы пациентов при дополнении системного воздействия регионарным.

Цель настоящего исследования: Оценить эффективность комбинированного режима химиотерапии у пациентов с метастазами КРР после внепечёчного прогрессирования заболевания в сравнении с системным.

Пациенты и методы.

В исследование было включено 70 пациентов (31 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 31 до 76 лет с метаста-

зами колоректального рака в печень, после внепечёчного прогрессирования заболевания.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Хирургически удалённый первичный очаг
- Метастатическое поражение печени
- Внепечёчное прогрессирование заболевания
- Объём поражения печени не более 70%
- Гипербилирубинемия не более 50 мкмоль/л
- Гистологическая верификация
- ECOG 0–1
- Отсутствие тромбоза ствола или основных ветвей воротной вены
- Отсутствие сопутствующего цирроза печени

Из включённых в исследование пациентов было сформировано две группы: А — 39 пациентов, получавших комбинированную химиотерапию (исследуемая группа); В — 31 пациент, получавший системную химиотерапию (контрольная группа).

Стратификационными факторами были: объём поражения печени, объём и локализация внепечёчных метастазов, применяемые схемы химиотерапии, степень дифференцировки опухоли.

Рис. 1. Дизайн исследования



Обе группы были сбалансированы по основным характеристикам (таблица 2).

Пациентам группы А (исследуемая группа) проводилось чередование системного и регионарного режимов введения с интервалом 3 недели.

Пациенты группы В (контрольная группа) получали только системную химиотерапию с интервалом 3 недели.

Для проведения регионарной химиоинфузии пациентам группы А в условиях рентгенооперационной под местной анестезией производилась пункция бедренной артерии по Сельдингеру с дальнейшей установкой катетера поочередно в чревный ствол, общую, а затем собственную печёчную артерию и проведением диагностической ан-

Таблица 1

Основные результаты исследований применения регионарной химиоинфузии при метастатическом колоректальном раке.

Автор/год	Число пациентов (n)	Системная ХТ	ХИПА	Частота ответов (%) СХТ—ХИПА	Медиана выживаемости, (мес.) СХТ—ХИПА
Reichmen B.S. [28] 1987	99	FUDR	FUDR	19.6 vs 50 (p < ,001)	12 vs 17
Chang A.E. [12] 1987	64	FUDR	FUDR	17 vs 62 (p<,003)	12 vs 17
Hohn D.C. [28] 1989	115	5-FU	FUDR	10 vs 42 (p<,0001)	16 vs 15,6
Martin D.S. [23] 1990	69	5-FU	FUDR	21 vs 48 (p<,02)	10,5 vs 12,6
Rougier P. [29] 1992	152	5-FU	FUDR	9 vs 43 (p<,05)	11 vs 15
Allen-Mersh T.G. [8] 1994	100	Various	FUDR	N/A	7,5 vs 13,4
Kerr D.J. [20] 2003	290	5-FU/LCV	5-FU/LCV	19 vs 22 (NS)	13,4 vs 14,7
Kemeny N.E. [19] 2006	135	5-FU	FUDR	24 vs 47 (p<,012)	20 vs 24,4

Характеристики групп

Параметры		Комбинированная ХТ N — 39		Системная ХТ N — 31		P	Метод
		n	%	n	%		
Пол	М	17	43,6	14	45,2	,90	Pearson χ^2
	Ж	22	56,4	17	54,8		
Возраст	Среднее	61,7		58,4		,19	t-test
	SD	10,9		9,9			
	Min-max	31-76		35-76			
Степень гистологической дифференцировки	G1	4	10,3	6	19,4	,24	Fisher двухсторонний (преобразование 2x2)
	G2	29	74,3	16	51,6		
	G3	3	7,7	5	16,1		
	G4	3	7,7	4	12,9		
Локализация первичной опухоли	Ободочная	32	82,1	29	93,5	,14	Fisher
	Прямая	7	17,9	2	6,5		
Время появления метастазов	Синхр.	11	28,2	13	41,9	,23	Pearson χ^2
	Метахр.	28	71,8	18	58,1		
Локализация внепечёночных метастазов	Лёгкие	14	35,9	12	38,7	,78	Pearson χ^2
	Л/у бр. полости	12	30,8	9	29		
	Другие органы	5	12,8	6	19,4		
	Несколько органов	8	20,5	4	12,9		
Объём поражения печени	< 30%	11	28,2	6	19,4	,56	Pearson χ^2
	30-59%	11	28,2	12	38,7		
	≥ 60%	17	43,6	13	41,9		
Схема химиотерапии	FOLFOX	16	41,0	12	38,7	,89	Pearson χ^2
	FOLFIRI	13	33,4	12	38,7		
	Др.	10	25,6	7	22,6		
Число циклов	Медиана	2		3		,63	Wald-Wolfowitz
	25-75%	1-3		1-5			
	Min-max	1-9		1-8			

гиографии. Применялись катетеры фирм «Cook», «Cordis», «Medi Tech», диаметром 4–7 F. Дистальный конец катетера подключался к инфузому для проведения химиоинфузии. Во время проведения ХИПА пациенты соблюдали строгий постельный режим. По окончании цикла артериальный катетер удалялся.

С целью профилактики токсических эффектов химиотерапии пациенты обеих групп получали стандартную симптоматическую терапию, включавшую прегидратацию, введение антиэметиков.

Схемы и режимы введения представлены в табл. 3.

Оценивались как непосредственные (частота объективных ответов), так и отдалённые (общая выживаемость, время до прогрессирования, время до внутри- и внепечёночного прогрессирования) результаты лечения. Кроме того, проводилась оценка токсичности, прежде всего гематологической и гастроинтестинальной, между контрольной и исследуемой группами.

Частота объективных ответов оценивалась согласно критериям RECIST (критерии оценки ответа на лечение солидных опухолей — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [20, 25, 26]. Сравнение групп производилось с помощью точного критерия Фишера.

Общая выживаемость рассчитывалась как время от включения пациента в исследование до смерти от любой причины, либо последнего контакта с пациентом.

Время до прогрессирования оценивалось как время от включения пациента в исследование до прогрессирования заболевания любой локализации.

Время до внутри и внепечёночного прогрессирования оценивалось как время от включения пациента в исследование до прогрессирования заболевания в печени или вне печени, соответственно.

Расчёт общей выживаемости, времени до прогрессирования, времени до внутри и внепечёночного прогрессирования производился с помощью метода Kaplan-Mayer.

Режимы введения и дозировки химиопрепаратов

Схемы химиотерапии		Химиоинфузия в печёночную артерию	Системная химиоинфузия
FOLFOX4	N	16	13
	Режим	1 день: Оксалиплатин 85 мг/м ² в/а в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/а	1 день: Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/в
FOLFIRI	N	13	12
	Режим	1 день: Иринотекан 100 мг/м ² в/а в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/а	1 день: Иринотекан 180 мг/м ² в/в в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/в
Митомидин С + 5FU/LV	N	5	2
	Режим	1 день: Митомидин С 8 мг/м ² в/а в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/а	1 день: Митомидин С 8 мг/м ² в/в в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/в
Доксорубин + 5FU/LV	N	4	-
	Режим	1 день: Доксорубин 60 мг/м ² в/а в течение 2 ч.; 1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/а	
5FU/LV	N	1	3
	Режим	1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/а	1 и 2 день: лейковарин 200 мг/м ² в/в в течение 2 ч. 5FU 400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² в течение 22 ч. в/в
Томудекс	N	-	1
	Режим		3 мг/м ² в/в

Для сравнения групп по этим показателям был применён критерий Gehan's Wilcoxon.

Сравнение групп по показателям токсичности производилось с применением точного критерия Фишера.

Для оценки эффекта лечения использовались:

- УЗИ
- Ангиография
- Спиральная компьютерная томография
- Позитронно-эмиссионная томография
- Уровень СЕА

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft USA).

Результаты

Объективные ответы наблюдались несколько чаще у пациентов в группе комбинированной терапии — 7 (18%) против 3 (9,7%) в группе системной химиотерапии (p = 0,49). Различия статистически незначимы, что может быть связано с малым объёмом групп, однако имеется тенденция к большей частоте объективных ответов у пациентов, получавших комбинированную терапию.

Время до внутрипечёночного прогрессирования (ТНР) также более продолжительно в группе комбинированной терапии (медиана 5,9 против 3,5 мес., p = 0,01).

По времени до внепечёночного прогрессирования (ТЕР) и времени до прогрессирования

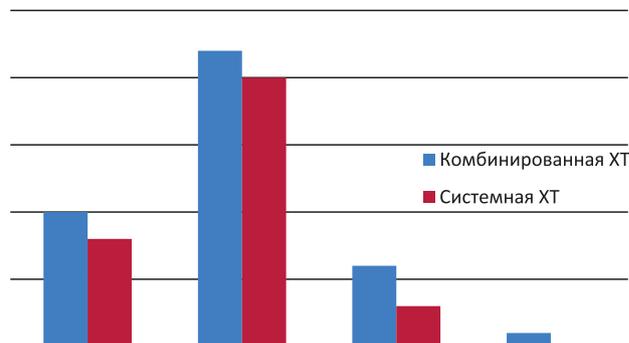


Рис. 2. Диаграмма частоты объективных ответов на лечение.

(ТТР) существенных различий не выявлено. ТЕР медиана 4 и 3 месяца (p=0,19); ТТР — 4 и 3 месяца (p=0,16) для групп комбинированной и системной химиотерапии соответственно.

Медиана общей выживаемости была значительно выше в группе комбинированной терапии и составила 10 мес., тогда как в группе системной химиотерапии 4,5 (p = 0,002).

По показателям токсичности между контрольной и исследуемой группами существенных различий не выявлено (Табл. 4).

Все наблюдавшиеся токсические явления успешно купировались симптоматической терапией. Непереносимой токсичности, требовавшей исключения пациента из исследования, не от-

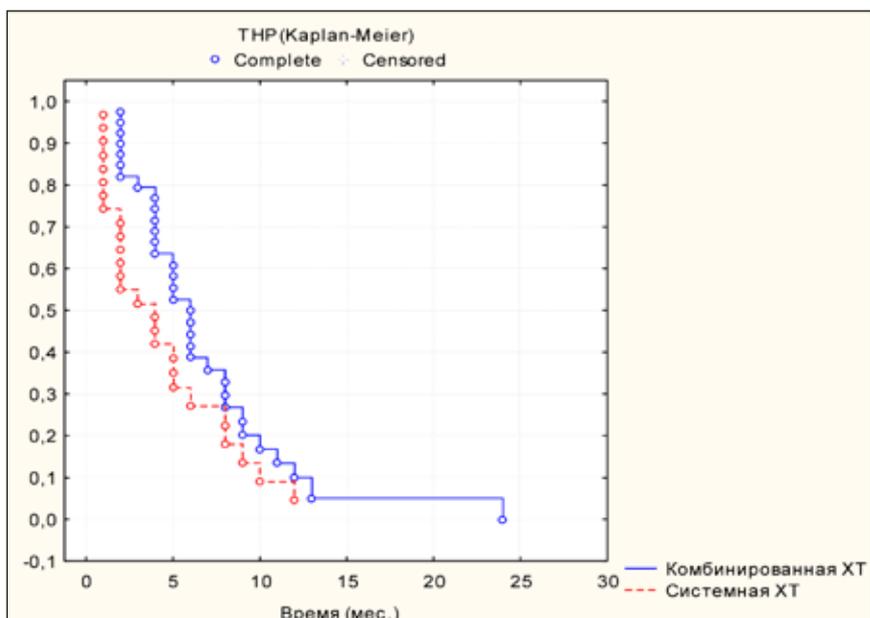


Рис. 3. Время до внутрипечёночного прогрессирования

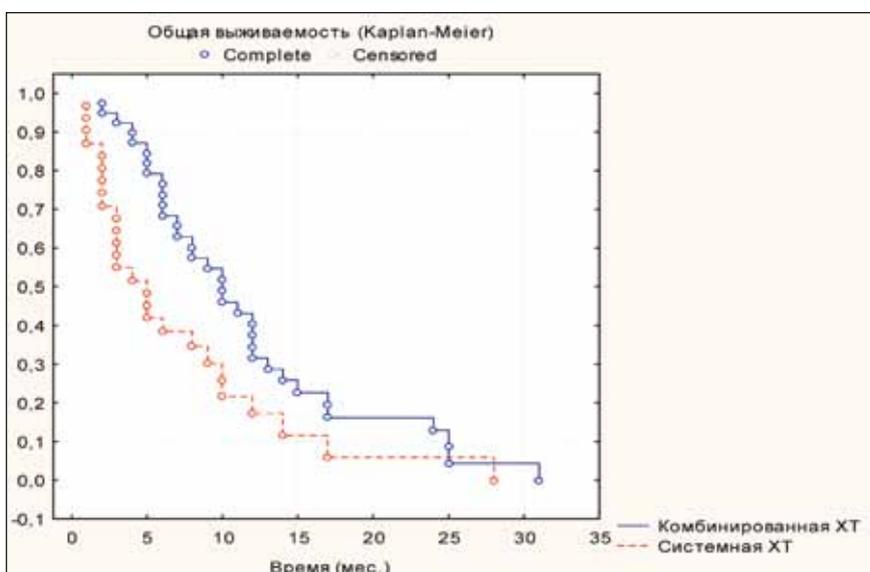


Рис. 4. Общая выживаемость

мечено. Также не выявлено осложнений, связанных с катетеризацией печёночной артерии.

Обсуждение. Несмотря на то, что в последнее время значительно расширены показания к хирургическому лечению пациентов с метастазами КРР в печень, в том числе и при наличии единичных внепечёночных опухолевых очагов, основным методом лечения пациентов, при внепечёночном распространении заболевания, является системная химиотерапия, с использованием схем, включающих оксалиплатин, иринотекан и фторпиримидины, а также препаратов «таргетной» терапии [4, 10, 11, 14–17, 21, 22, 35]. В то же время основной причиной смерти пациентов данной группы является прогресси-

рование заболевания именно в печени, которое, по данным большинства авторов, более успешно удаётся контролировать, используя методы регионарной химиотерапии [1, 3, 19, 27, 30]. Исходя из этого, в данном исследовании предпринята попытка оценить целесообразность дополнения системной химиотерапии регионарной при лечении пациентов с метастазами КРР в печень после внепечёночного прогрессирования заболевания.

Из полученных результатов видно, что объективные ответы несколько чаще наблюдались у пациентов, получавших комбинированную терапию — 7 (18%) против 3 (9.7%) в группе системной химиотерапии ($p = 0,49$). Различие

Таблица 4

Показатели токсичности

Показатели	Группа А n-39		Группа В n-31		Р
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	
Гематологическая					
Анемия	10	(25,6)	8	(25,8)	,60
Лейкопения	9	(23,08)	10	(32,26)	,43
Тромбоцитопения	8	(20,51)	5	(16,13)	,76
Негематологическая					
Тошнота	7	(17,95)	6	(19,35)	,88
Рвота	6	(15,4)	5	(16,1)	,93
Диарея	3	(7,69)	4	(12,9)	,69
Язва ЖКТ	1	(2,56)	—		,56
Боли в животе	2	(5,13)	1	(3,23)	,59
Флебит	—		2	(6,5)	,19
Аллергия	1	(2,56)	—		,56
Лихорадка	4	(10,26)	3	(9,68)	,63
Билирубин	8	(20,55)	5	(16,13)	,76
АЛТ	13	(33,3)	8	(25,8)	,60
АСТ	19	(48,72)	11	(35,48)	,33

статистически незначимо, что может быть связано с малым объёмом групп, однако имеется тенденция к большей частоте объективных ответов, у пациентов, получавших комбинированную терапию.

Также отмечена большая продолжительность времени до внутривенного прогрессирования (медиана 5,9 против 3,5 мес., $p = 0,01$) и общая выживаемость (медиана 10 против 4,5 мес., $p = 0,002$) у пациентов, получавших комбинированную терапию, тогда как по времени до прогрессирования и времени до внепечёночного прогрессирования существенных различий не выявлено. При анализе токсичности, существенных различий между группами также не получено. Таким образом, полученные результаты подтверждают данные других авторов о более успешном контроле заболевания в печени при применении методов регионарной химиотерапии в сравнении с системной [1, 3, 19, 27, 30]. Дополнение системной химиотерапии регионарной позволило добиться увеличения времени до внепечёночного прогрессирования и, как следствие, общей выживаемости.

Следовательно, можно говорить о целесообразности дополнения системной химиотерапии регионарной при лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень после внепечёночного прогрессирования заболевания.

Однако следует отметить необходимость дальнейшего изучения данной проблемы на более обширном клиническом материале.

Заключение. Применение комбинированной терапии у пациентов с метастазами КРР в печень после внепечёночного прогрессирования заболевания статистически достоверно увеличивает общую выживаемость более чем в два раза по сравнению с группой системной ХТ, а также время до внутривенного прогрессирования. Кроме того, имеется тенденция к большей частоте объективных ответов в группе комбинированной терапии, однако разница статистически недостоверна, и необходимо дальнейшее изучение на большем клиническом материале.

Литература

1. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени.— Спб.: Фолиант, 2002. — 288 с.
2. Матвеев Н.Л., Борсуков А.В., Сергеева О.Н. Электрохимический лизис в эксперименте и в сравнительной характеристике с радиочастотной абляцией при лечении злокачественных новообразований в печени // Эндоскоп. Хир. — 2009. — № 2. — С. 19–27.
3. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // Практ. онкол. — 2005. — Т. 6. — № 2. — С. 119–126.
4. Трякин А.А. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практ. онкол. — 2005. — Т. 6. — № 2 — С. 112–118.
5. Abdel-Misih S.R.Z., Schmidt C.R., Bloomston P.M. Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases // World J. Surg. Oncol. — 2009. — Vol. 7. — P. 69–72.
6. Abitabil P., Hartl U., Lange J. et al. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis // EJSO. — 2007. — Vol. 33. — P. 67–71.
7. Ackerman NB. The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth // Surg. — 1974. — Vol. 75. — P. 589–596.
8. Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases.// Lancet. 1994 Nov 5; 344 (8932): 1255-60
9. Blanke C. D. Rational treatment planning for isolated, potentially curable liver metastases // Comm. Oncol. — 2007. — Vol. 4. — № 7. (suppl.3). — P. 11–16.
10. Byam J., Reuter N.P., Woodal C.H., et al. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? // Ann. Surg. Oncol. — 2009. — Vol. 16. — P. 3064–3069.
11. Carpizo D. R., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease // Ann. Surg. Oncol. — 2009. — Vol. 16. — P. 2411–2421.
12. Chang A.E., Schneider P.D., Sugarbaker P.H., Simpson C., Culnane M., Steinberg S.M. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases //Ann. Surg. 1987 Dec; 206 (6): 685-93.

13. Ducreux M., Ychou M., Laplanche A. et al. Hepatic Arterial Oxaliplatin Infusion Plus Intravenous Chemotherapy in Colorectal Cancer With Inoperable Hepatic Metastases: A Trial of the Gastrointestinal Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 4881–4887.
14. Elias D., Liberale G., Vernerey D., et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect // *Ann. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 12. — P. 900–909.
15. Goldberg R.M. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Oncologist.* — 2005. — Vol. 10 (suppl. 3). — P. 40–48.
16. Goldberg R.M. Therapy for metastatic colorectal cancer // *The Oncologist.* — 2006. — Vol. 11. — P. 981–987.
17. Goldberg R.M., Meropol N.J., Tabernero J. Accomplishments in 2008 in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer // *Gastroint. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 3. — № 5 (suppl. 2). — P. 23–27.
18. Hohn D.C., Stagg R.J., Friedman M.A., Hannigan J.F. Jr, Rayner A., Ignoffo R.J., Acord P., Lewis B.J. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. // *J. Clin. Oncol.* 1989 Nov; 7 (11): 1646-54.
19. Kemeny N.E., Niedzwieck D., Hollis D.R. et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481) // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — № 9. — P. 1–9.
20. Kerr D.J., McArdle C.S., Ledermann J., Taylor I., Sherlock D.J., Schlag P.M., Buckels J., Mayer D., Cain D., Stephens R.J. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. // *Lancet.* 2003 Feb 1; 361 (9355): 368–73.
21. Loong H.H., Ma B.B., Chan A.T.C. Update in antiepidermal growth factor receptor therapy in the management of metastatic colorectal cancer // *J. Oncol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 1–6.
22. Maiello E., Gebbia V., Giuliani F. et al. FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM) // *Ann. Oncol.* — 2005. — Vol. 16 (suppl. 4). — P. 56–60.
23. Martin D.S. Introduction to 5-fluorouracil modulation. // *Cancer Invest.* 1990; 8(2): 257-8.
24. Neumann U.P., Seehofer D., Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma // *Deut. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 10. — P. 335–342.
25. Park J.O., Lee S.I., Song S.Y. et al. Measuring response in solid tumors: Comparison of RECIST and WHO response criteria // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 33. — P. 533–537.
26. Paschos K.A., Bird N. Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis // *Hipokratia.* — 2008. — Vol. 12. — P. 132–138.
27. Power D. G., Healey-Bird B. R., Kemeny N E. Regional chemotherapy for liver-limited metastatic colorectal cancer // *Clin. Colorectal Cancer.* — 2008. — Vol. 7. — P. 247–259.
28. Reichman B.S., Kemeny N.E., Yeh S.D. A complication of prolonged infusional chemotherapy masquerading as a bone metastasis in a patient with colorectal carcinoma // *Cancer.* 1987 Mar 15; 59 (6): 1098-100.
29. Rougier P., Laplanche A., Huguier M., Hay J.M., Olivier J.M., Escat J., Salmon R., Julien M., Rouillet Audy J.C., Gallot D., et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 1992 Jul; 10 (7): 1112-8.
30. Sheth R.K., M.D., Clary B.M., M.D. Management of hepatic metastases from colorectal cancer // *Clin.Colon Rectal Surg.* — 2005. — Vol. 18. — P. 215–223.
31. Stratmann S.L., MD. Hepatic artery chemotherapy in the management of colorectal metastases // *Bayl. Univ. Med. Cent. Proceedigs.* — 2002. — Vol. 15. — P. 376–379.
32. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // *J. Nat. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 205–216.
33. Verweij J., Therasse T., Eisenhauer E., on behalf of the RECIST working group. Cancer clinical trial outcomes: Any progress in tumour-size assessment? // *Europ. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 45. — P. 225–227.
34. Winawer S., Classen M., Lambert R. et al. Скрининг колоректального рака // *WGO Practice Guidelines.* — 2008. — P. 1–17.
35. Yang Y.Y.L., Fleshman J.W., Strasberg S.M. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11. — P. 929–944.

A.R. Nasyrov, T.L. Pirtskhalava, Ya.V. Korovina

THE EFFECTIVENESS OF A COMBINATION OF SYSTEMIC AND REGIONAL CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS AFTER EXTRAHEPATIC PROGRESSION OF A DISEASE

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

There was conducted an assessment of the effectiveness of a combination of systemic and regional modes of chemotherapy versus systemic chemoinfusion in treatment of 70 patients with unresectable metastases of colorectal cancer in the liver after extrahepatic progression of a disease. The use of combined therapy statistically significantly increased overall survival more than doubled as compared to a group of systemic chemotherapy (median 10 vs. 4.5 months, $p = 0,002$) as well as the time before intrahepatic progression (median 5.9 vs. 3.5 months, $p = 0.01$). In addition, there was a trend toward a greater frequency of objective responses in the combination therapy group 18% in comparison with 9.7% in the systemic chemotherapy group ($p = 0.49$) but the difference was not statistically significant and it needed further study on more clinical material.

Key words: colorectal cancer, metastases, hepatic arterial infusion, HAI.

Поступила в редакцию 05.07.2013

Б. Экспериментальные исследования

©Коллектив авторов, 2013
УДК 615.273.3

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, №4

*И.Я. Моисеева, Л.В. Ионичева, С.А. Никишин, О.П. Родина, О.А. Водопьянова,
В.Е. Небольсин¹*

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ДИКАРБАМИНА И ЛЕЙКОСТИМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТРАДИАЦИОННОГО КОСТНОМОЗГОВОГО СИНДРОМА

Пензенский государственный университет
¹ООО «Фарминтерпрайсе», Москва

Изучено влияние дикарбамина и лейкостима на миелопоэз в условиях экспериментального пострадиационного костномозгового синдрома. Дикарбамин в различных режимах введения и дозах обеспечивал высокий уровень защиты пролиферирующих кроветворных предшественников в ранние сроки после лучевого воздействия, что выражалось в статистически значимом уменьшении глубины и длительности пострадиационного дефицита клеток, составляющих гранулоцитарный, лимфоцитарный, мегакариоцитарный и эритроидный ряды. Наибольший эффект препарат проявлял при курсовом лечебно-профилактическом введении в дозе 4 мг/кг и лечебном двукратном введении в дозе 15 мг/кг. Лейкостим предупреждал развитие в костном мозге экспериментальных животных пострадиационного дефицита клеток гранулоцитарного, лимфоцитарного рядов, в меньшей степени, чем дикарбамин, был эффективен в отношении мегакариоцитарного и эритроидного рядов.

Ключевые слова: дикарбамин, лейкостим, облучение, костный мозг, кролики.

Лечение онкологических заболеваний, даже с применением новейших программ лучевой и химиотерапии, зачастую приводит к тяжелым поражениям нормальных органов и тканей, в том числе, костного мозга. [1, 2]. Угнетение костномозгового кроветворения, сопровождающееся снижением содержания числа лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов периферической крови, вынуждает врача порой прекратить противоопухолевое лечение до наступления ремиссии, что может ухудшить прогноз и сократить продолжительность жизни пациентов. Недостаточная избирательность существующих методов лечения рака делают актуальной проблему поиска новых миелопротекторов, обладающих низ-

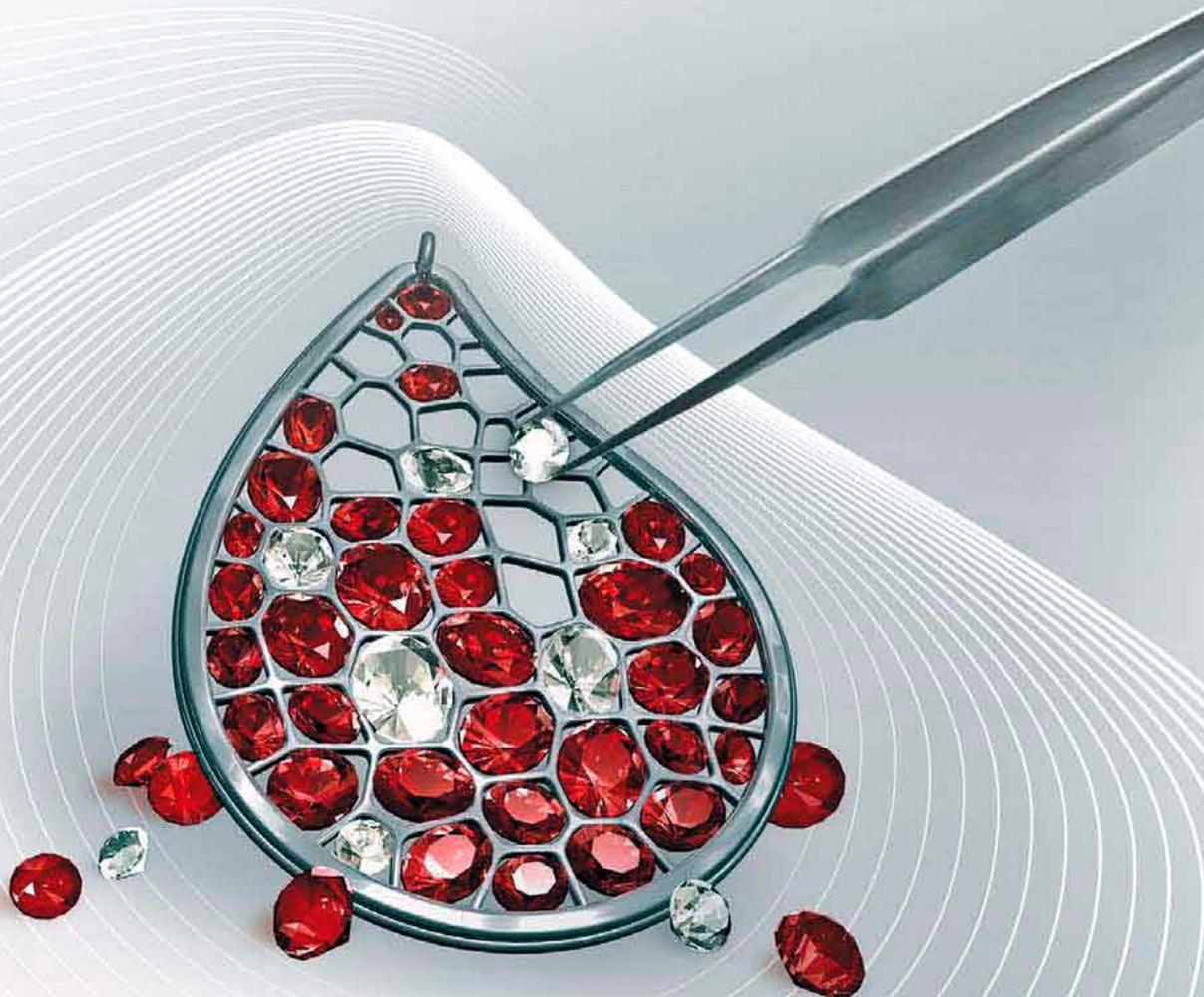
кой токсичностью, возможностью длительного применения, способных уменьшать повреждение клеток крови, стволовых мультипотентных клеток костного мозга и ускорять восстановление гемопоэза [2, 3]. Широкое применение перспективных для клинической медицины гематопротекторов, созданных на основе эндогенных регуляторов гемопоэза (колониестимулирующие факторы, интерлейкины, эритропоэтин), ограничено высокой частотой развития побочных эффектов и невозможностью профилактического назначения [6, 7]. С этих позиций для нас представляет научный интерес препарат дикарбамин (ОАО «Валента Фарм», Россия, имидазолилэтанамидпентандиовой кислоты), оказывающий протекторное действие на показатели системы крови при действии миелоингибирующих факторов и применяющийся в качестве средства сопровождения химиотерапии для снижения ее миелосупрессивных эффектов [1, 3–5].

Целью работы явилось сравнительное изучение миелопротекторных свойств дикарбамина и лейкостима путем исследования пострадиационной динамики клеточного состава кроветворной костномозговой ткани кроликов.

Методы исследования

Исследование проведено в лаборатории кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Пензенского государственного университета. Эксперименты были выполнены на 60 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3,0 кг. Животных содержали на стандартном пищевом рационе вивария со свободным доступом к воде. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.) и были одобрены локальным этическим комитетом.

С учетом цели исследования было сформировано 6 групп животных. Группа № 1 (n = 10) являлась интактной. Животные групп № 2 (n = 10), № 3 (n = 10), № 4 (n = 10), № 5 (n = 10) подвергались однократному



Дикарбамин® — единственный миелопротектор для пациентов получающих химиотерапию



- Уменьшение риска развития фебрильной нейтропении у пациентов, получающих химиотерапию
- Повышение эффективности химиотерапии (в запланированном объеме) в установленные сроки
- Высокий профиль безопасности препарата



воздействию ионизирующей радиации с помощью аппарата АГАТ-«С» в разовой очаговой дозе 5 Гр, расстояние от источника ионизации до ионизируемой поверхности составляло 90 см, процентная доза равнялась 94 %, а максимальная доза облучения составила 5,31 Гр. Дикарбамин (ОАО «Валента Фарм», Россия) вводили перорально: животным группы № 3 в дозе 4 мг/кг дважды — через 1 ч и 24 ч после облучения, группы № 4 в дозе 15 мг/кг дважды — через 1 ч и 24 ч после облучения, группы № 5 в дозе 4 мг/кг ежедневно 5 дней до облучения и 10 дней после облучения, Лейкостим вводили животным группы № 6 в дозе 16 мкг/кг однократно подкожно через 1 ч после облучения. Для исследования костного мозга проводили пункцию подвздошной кости под местным обезболиванием раствором новокаина 2 % — 2,0 мл при помощи асептической аспирации иглой Кассирского и шприцом до начала и на 3, 7, 10, 14, 21, 28 сутки эксперимента. Из части полученного пунктата готовили мазки, другую — разводили для подсчета миелокариоцитов и мегакариоцитов. Производили цитологический анализ мазков пунктата. Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы STATISTICA 6.0 (StatSoft — Russia, 1999), BIOSTAT (S.A. Glantz, McGrawHill, перевод на русский язык — «Практика, 1998). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Оценка равенства дисперсий производилась с помощью критерия Левена. Определялись основные статистические характеристики: среднее, стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью Т-критерия Стьюдента в случае равенства дисперсий, его модификации (Т-критерий с отдельными оценками дисперсий) в случае неравенства дисперсий и с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты исследования

В первую неделю после облучения происходило снижение клеточности у животных всех исследуемых групп. На фоне дикарбамина в первые дни после воздействия количество миелокариоцитов статистически значимо сокра-

тилось, затем началось интенсивное накопление клеток-предшественниц с восстановлением исходного уровня на 7-е сутки в опытных группах № 4, № 5 и на 14-е сутки — в опытной группе № 3 (рис. 1).

Классической пострадиационной динамики с опустошением кроветворной ткани после облучения, транзитным подъемом за счет задерживания сохранных очагов кроветворения, повторным уменьшением общего количества клеток отмечено не было. Абсолютное количество клеток-предшественниц в пробах оставалось на достаточно высоком уровне.

На фоне лейкостима абсолютное количество миелокариоцитов на 3-и сутки опыта возросло с $16,01 \pm 2,96 \times 10^9 / л$ до $27,50 \pm 5,24 \times 10^9 / л$ и оставалось выше такового в группе интактных животных в течение трёх недель наблюдения, а на 28-е сутки не отличалось от значения показателя в группе интактных животных.

После облучения без коррекции была выявлена пострадиационная костномозговая цитопения мегакариоцитов пролиферативного гранулоцитарного пула с дальнейшим abortивным подъемом и новым падением абсолютных показателей. У животных, получавших дикарбамин, в первые две недели опыта отмечалось сокращение численности мегакариоцитов в среднем вдвое (рис. 2). Во второй половине месяца мегакариоцитарный росток был полностью восстановлен. На фоне лейкостима не наблюдалось восстановления мегакариоцитарного ростка с нормализацией показателя.

В контрольной группе отмечалось длительное и глубокое торможение митотической активности миелокариоцитов (рис. 3). В группе с использованием дикарбамина на 3-и сутки ко-

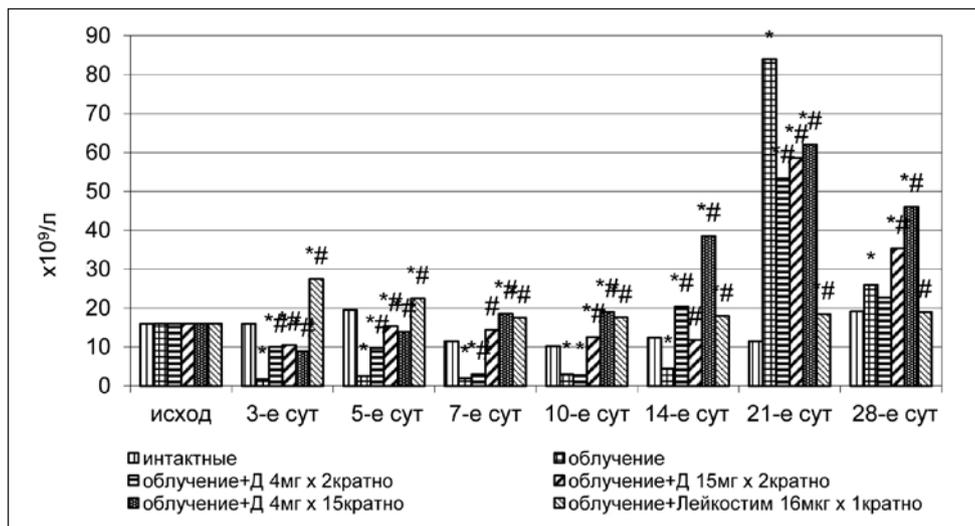


Рис. 1. Динамика абсолютного количества миелокариоцитов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции. Различия статистически значимы относительно: * — $p < 0,05$ интактной группы; # — $p < 0,05$ контрольной группы.

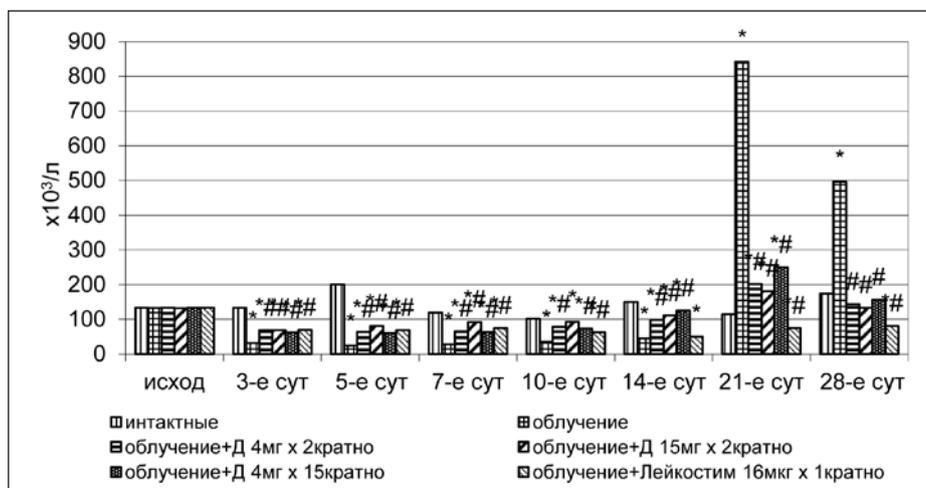


Рис.2. Динамика абсолютного количества мегакариоцитов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции. Различия статистически значимы относительно: * — $p < 0,05$ интактной группы; # — $p < 0,05$ контрольной группы.

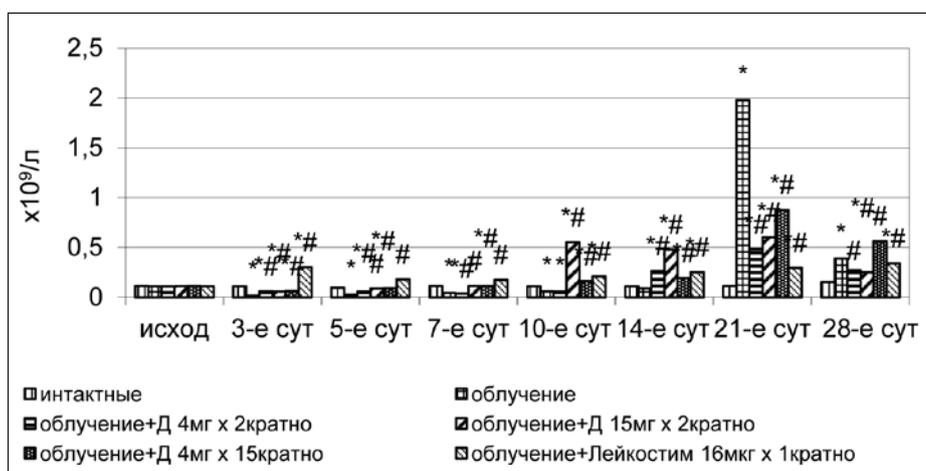


Рис.3. Динамика абсолютного количества митозов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции. Различия статистически значимы относительно: * — $p < 0,05$ интактной группы; # — $p < 0,05$ контрольной группы.

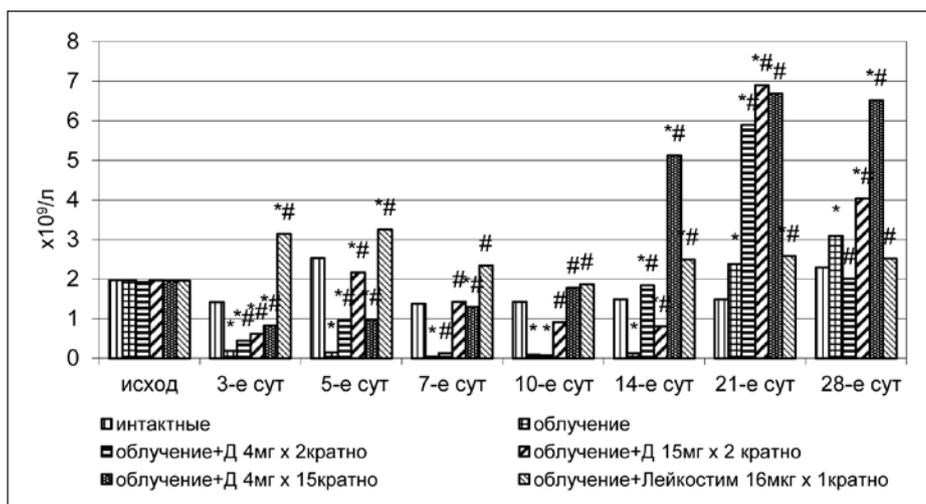


Рис. 4. Динамика абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции. Различия статистически значимы относительно: * — $p < 0,05$ интактной группы; # — $p < 0,05$ контрольной группы.

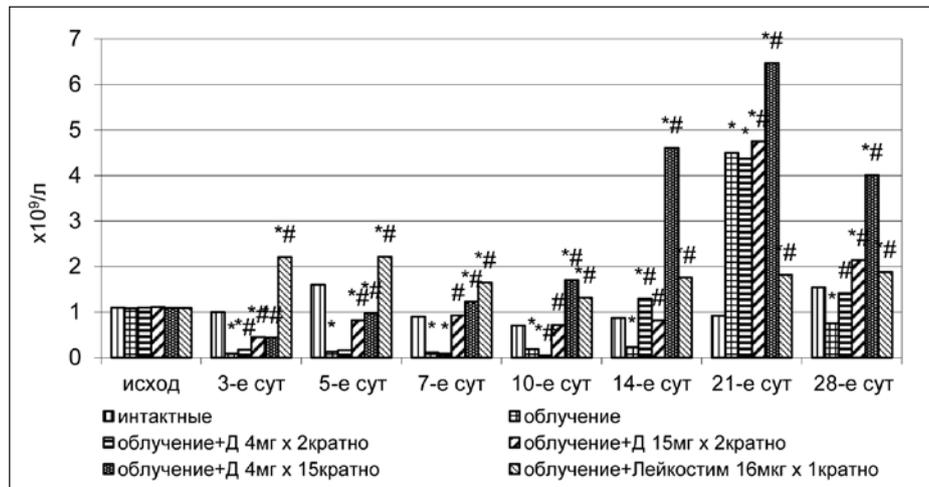


Рис. 5. Динамика абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции. Различия статистически значимы относительно: * — $p < 0,05$ интактной группы; # — $p < 0,05$ контрольной группы.

личество митозов сократилось в среднем в 2 раза ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$), этот пострадиационный дефицит был полностью скорректирован в опытной группе № 4 и № 5 — на 7-е сутки, № 3 — только на 14 сутки (рис.3). В дальнейшем на фоне дикарбамина продолжалось увеличение числа митозов в костном мозге с наибольшим значением показателя на 21-е сутки эксперимента у животных всех групп. На фоне лейкостима не наблюдалось пострадиационного снижения митотической активности миелокариоцитов в течение всего эксперимента. Абсолютное количество митотически делящихся предшественников на протяжении всего опыта статистически значимо превышало значение показателя у интактных животных: 3-и сутки опыта — в 2,7 раза, в дальнейшем до конца эксперимента находилось в пределах от $0,175 \pm 0,035 \times 10^9 / л$ до $0,342 \pm 0,059 \times 10^9 / л$ ($p_1 < 0,05$).

Радиационное повреждение вызывало костномозговую палочкоядерную и сегментоядерную нейтропению продолжительностью до двух-трех недель (рис. 4, 5). В конце третьей недели отмечалось транзитное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, через неделю — повторное падение, содержание сегментоядерных нейтрофилов во второй половине опыта постепенно повышалось до $3,09 \pm 0,54 \times 10^9 / л$.

На фоне дикарбамина сокращение численности палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов было менее выраженным, нежели в группе контроля, а дальнейшее накопление клеток — более интенсивным. Показатели достигли уровня интактных животных в опытных группах № 4, № 5 на 7-е сутки эксперимента, в группе № 3 — лишь на 14-е сутки. Наиболее устойчивая динамика накопления сегментоядерных нейтрофилов отмечена на фоне введения

дикарбамина в группах № 4 и № 5 (рис. 4). Абсолютное количество костномозговых палочкоядерных нейтрофилов на фоне лейкостима статистически значимо превышало значения показателя в группе интактных животных на протяжении всего эксперимента в 1,4–2,2 раза, сегментоядерных нейтрофилов — в 1,3–1,7 раза.

В пределах лимфоцитарного ряда клеток цитопенический эффект наблюдался в первые 2 недели после облучения (рис. 6). Транзитное увеличение данных клеток в пунктате было отмечено на 21-е сутки наблюдения. Дикарбамин удерживал количество лимфоидных элементов на 3-и сутки эксперимента на статистически более высоком уровне относительно группы контроля, а в дальнейшем способствовал более быстрому восстановлению их количества. Восстановление численности лимфоцитов в опытных группах № 4, № 5 произошло на 7-й день эксперимента, в группе № 3 — через 2 недели после облучения. В лимфоцитарном ряду на фоне лейкостима на 3-е сутки после облучения абсолютное количество клеток превышало значение показателя в группе интактных животных в 2,3 раза, затем уровень клеток постепенно снижался, однако статистическая значимость различий сохранялась до 21-х суток включительно ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дикарбамин защищал все ростки кроветворения, прирост показателей абсолютного содержания способных к пролиферации разновидностей миелокариоцитов происходил синхронно и, примерно, в равной степени с увеличением общей клеточности и динамики митозов. Защитные же свойства лейкостима охватывали преимущественно клетки — предшественницы лейкоцитов, что выразалось,

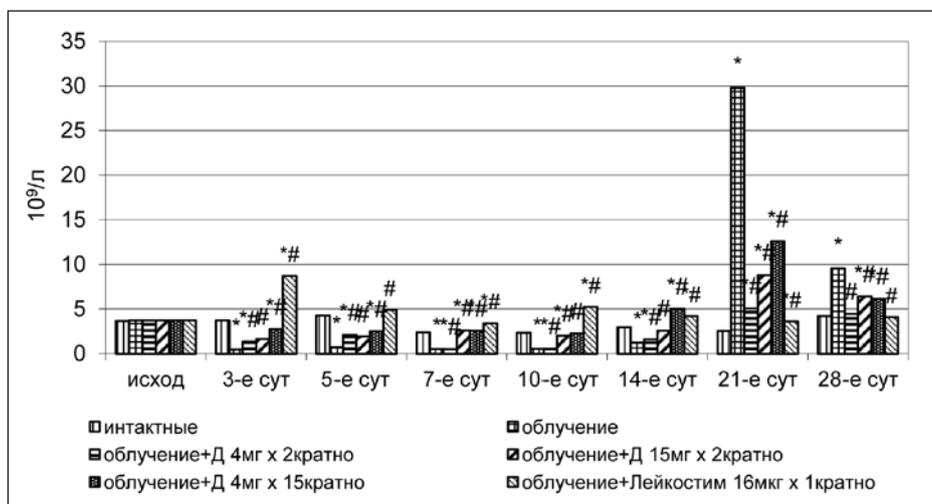


Рис. 6. Динамика абсолютного количества лимфоцитов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции. Различия статистически значимы относительно: * — $p < 0,05$ интактной группы; # — $p < 0,05$ контрольной группы.

в частности, в увеличении на фоне лейкостима в первую неделю эксперимента клеточной массы костномозгового пунктата за счет более чем двукратного возрастания абсолютного содержания клеток, составляющих пролиферативный гранулоцитарный пул.

Выводы

1. Дикарбамин в различных режимах введения и дозах обеспечивал высокий уровень защиты пролиферирующих кроветворных предшественников в ранние сроки после лучевого воздействия, что выражалось в статистически значимом уменьшении глубины и длительности пострadiационного дефицита клеток, составляющих гранулоцитарный, лимфоцитарный, мегакариоцитарный и эритроидный ряды.
2. Лейкостим предупреждал развитие в костном мозге экспериментальных животных пострadiационного дефицита клеток гранулоцитарного, лимфоцитарного рядов, в меньшей степени, чем дикарбамин, был эффективен в отношении мегакариоцитарного и эритроидного рядов.
3. Дикарбамин в лечебно-профилактическом режиме в дозе 4 мг/кг и лечебном режиме в дозе 15 мг/кг проявлял более выраженный миелопротекторный эффект, чем в лечебном режиме в дозе 4 мг/кг, что обусловлено более низкой курсовой дозой последней схемы введения.
4. Лечебный режим введения дикарбамина в дозе 15мг/кг может быть использован для

реализации миелопротекторного эффекта препарата в случае невозможности применения лечебно-профилактического режима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков, М.Б., Бесова Н.С., Топчиева С.В., и др. Окончательные результаты кооперативных исследований препарата дикарбамин в качестве гемапротектора при комбинированной химиотерапии у онкологических больных // *Вопр. онкол.* — 2009. — Т. 55. — № 5. — с. 627–633.
2. Гершанович, М.А. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1982. — 224 с.
3. Моисеева, И.Я., Ионичева Л.В., Никишин С.А., и др. Модификация гематосупрессивного действия ионизирующего излучения дикарбамином // *Вопр. онкол.* — 2013. — Т. 59.— № 1. — С. 99–104.
4. Небольсин, В.Е., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н. и др. Механизмы протективного действия «Дикарбамина» в отношении системы крови при цитостатическом воздействии // *Бюлл. экспериментальной биол.* — 2010. — Т. 150. — № 9. — С. 312–316.
5. Трещалин И.Д., Бодягин Д.А., Переверзева Э.Р. и др. Модификация миелосупрессивного действия противоопухолевых цитостатиков с помощью перорального гематокорректора дикарбамина (экспериментальное исследование) // *Вопр. онкол.* — 2009. — Т. 5. — № 6. — С. 769–744.
6. Mittelman M., Lessin L.S. Clinical application of recombinant erythropoietin in myelodysplasia // *HematolOncolClin North Am.* — 1994. — Vol. 8. — P. 993–1009.
7. Moore M.A., Welte K., Gabrilove S. et al. Biological activities of recombinant granulocyte colony stimulating factor and tumour necrosis factor in vivo and in vitro analysis// *HamatolBluttransfus.* — 1987. — Vol. 31. — P. 210–220.

*I.Ya.Moiseeva, L.V.Ionicheva, S.A.Nikishin, O.P.Rodina,
O.A.Vodopianova, V.E.Nebolsin¹*

**A COMPARATIVE STUDY
OF MIELOPROTECTION EFFECT
OF DICARBAMINE AND LEUCOSTIM
IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL
POST-RADIATION BONE MARROW
SYNDROME**

State University, Penza
¹Ltd. «Pharminterprices», Moscow

There was studied the effect of dicarbamine and leucostim on myelopoiesis in conditions of experimental post-radiation

bone marrow syndrome. Dicarbamine in different modes of administration and doses provided a high level of protection of proliferating hematopoietic precursors in the early period after radiation, which was reflected in a statistically significant decrease in the depth and duration of post-radiation deficit of cells that made up the granulocyte, lymphocyte, megakaryocyte and erythroid series. The greatest effect of the drug appeared at a dose of 4 mg/kg (course of health-prophylactic administration) and a dose of 15 mg/kg (medical doubled administration). In the bone marrow of experimental animals leucostim prevented development of post-radiation deficit of granulocytes and lymphocytes to a lesser extent, than dicarbamine, and it was effective in erythroid and megakaryocyte series.

Key words: dicarbamine, leucostim, irradiation, bone marrow, rabbits

Поступила в редакцию 05.07.2013

М.С. Глостанова¹, А.М. Петрунькин²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭТ С ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский Государственный Университет

ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ проведена 46 пациентам с различными морфологическими типами нейроэндокринных опухолей. Метод является высокочувствительным в диагностике атипичных карциноидов, нейроэндокринного ККРЛ и МРЛ. В тоже время визуализирующие возможности метода в выявлении типичных карциноидов ограничены. Чувствительность ПЭТ у этих больных составила 66,7%. Однако отсутствие гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ в типичных карциноидах убедительно свидетельствуют в пользу условно доброкачественного процесса.

Ключевые слова: ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, SUV, типичный и атипичный карциноид, мелкоклеточный и нейроэндокринный ККРЛ.

Согласно рекомендациям Европейского медицинского общества по онкологии (ESMO, 2010 год) в зависимости от степени злокачественности и прогноза заболевания выделяют четыре морфологических типа нейроэндокринных новообразований легких [7]. К первому морфологическому варианту нейроэндокринных опухолей (НЭО) легких относится типичный карциноид, представляющий собой патологическое образование с высокой степенью дифференцировки и низким митотическим индексом опухолевых клеток. Прогноз заболевания у пациентов с типичными карциноидами более благоприятный, чем у больных другими морфологическими типами НЭО легких. Вторым морфологическим вариантом НЭО является атипичный или анапластический карциноид, характеризующийся промежуточной или низкой дифференцировкой клеточных структур и более высокой, чем при типичных карциноидах, митотической активностью. Прогноз заболевания у больных атипичным карциноидом хороший, хотя и менее благоприятный, чем при типичных опухолях. К третьему типу НЭО легких относятся редко встречающиеся высокозлокачественные крупноклеточные карциномы, которые в настоящее время воспринимаются как гисто-

логический вариант высокодифференцированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Для нейроэндокринного крупноклеточного рака легкого (ККРЛ) характерны высокая митотическая активность — более 10 митозов в одном поле зрения и появление множественных участков некроза. Прогноз при нейроэндокринном ККРЛ даже после радикального хирургического лечения крайне неблагоприятный. Показатель 5-летней выживаемости у этих больных значительно уступает продолжительности жизни при «классическом» крупноклеточном раке и других формах НМРЛ [6]. Четвертый вариант НЭО бронхолегочной системы представлен мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). МРЛ является самой частой НЭО легкого и составляет 20–25% от всех гистологических форм рака данной локализации. Для МРЛ характерны самая низкая дифференцировка клеточных структур и высокий митотический индекс — более 80 митозов в одном поле зрения. К биологическим особенностям данной опухоли относят высокую степень злокачественности, быстрый рост, склонность к раннему лимфогенному и гематогенному метастазированию, и как следствие, крайне неблагоприятный прогноз заболевания.

Набор диагностических методов, выполняемых при данной патологии бронхолегочной системы, не отличается от такового при других злокачественных опухолях легких. Как правило, алгоритм обследования включает проведение рентгенологического исследования грудной клетки, выполнение компьютерной томографии (КТ), фибробронхоскопии (ФБС), в отдельных случаях сцинтиграфии с использованием изотопов тропных к соматостатиновым рецепторам. По данным ESMO (2010) ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) не рекомендована к использованию при данной патологии легких вследствие ложноотрицательных результатов при некоторых морфологических типах НЭО, в частности, типичных карциноидах. Результаты, полученные J.J.Erasmus и H.A.Macapinlac [3], также свидетельствуют о низкой чувствительности ПЭТ

с ^{18}F -ФДГ в диагностике типичных карциноидов. Между тем, не все авторы считают это недостатком метода. Так, по мнению S.Severi [8] отсутствие повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в типичном карциноиде может являться не только надежным неинвазивным признаком условно доброкачественного процесса, но и дополнительным критерием в определении благоприятного прогноза заболевания.

Учитывая противоречивый характер сообщений о роли ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике НЭО легких, очевидна необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Целью данной работы явился анализ собственных результатов для оценки эффективности применения ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике различных НЭО легких.

Материал и методы

Обследовано 46 пациентов с различными морфологическими типами НЭО (таблица).

Распределение больных в зависимости от гистологического диагноза.

Гистологический диагноз	Количество больных (n=46)
Типичный карциноид	18
Атипичный карциноид	8
Нейроэндокринный ККРЛ	5
Мелкоклеточный рак легкого	15

Комплексное обследование больных включало: ФБС, рентгенологическое исследование грудной полости, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, а также ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Во всех случаях данные клинико-лучевого обследования подтверждались результатами морфологического анализа.

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выполняли на позитронном эмиссионном томографе «Ecat Exact 47» фирмы «Siemens». Исследование с ^{18}F -ФДГ проводили по стандартной программе через 100–120 мин. после внутривенной инъекции РФП. Обработка полученных данных включала визуальный анализ изображения, определение наибольшего скинтиграфического размера выявленного патологического очага и вычисление максимального стандартизованного показателя захвата — Standard Uptake Value (SUV).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета MedCalc 11.0.1 for Windows. При этом использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали определение среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих нормальное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение.

При визуальном анализе данных ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у 12 из 18 больных типичными кар-

циноидами легких в проекции опухолевого узла определялся очаг патологической гиперфиксации РФП. Размеры выявленных очагов варьировали от 1,5 до 3,3 см и составили в среднем $2,19 \pm 0,18$ см. Уровни SUV в выявленных очагах были невысокими, варьировали от 1,67 до 2,62 и составили в среднем $2,3 \pm 0,11$. У 6 пациентов с типичными карциноидами были получены ложноотрицательные данные. В проекции патологического образования, выявляемого при КТ, определялось фоновое, соответствующее интактной паренхиме легкого распределение РФП. Признаков очагового захвата ^{18}F -ФДГ обнаружено не было. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении типичных высокодифференцированных карциноидов легких составила 66,7%.

Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с атипичными карциноидами легких были более убедительными. Чувствительность метода в диагностике данной патологии составила 100,0%. У всех больных этой группы при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в проекции опухолевого узла было зарегистрировано повышенное накопление РФП. Размеры выявленных очагов у этих пациентов определялись в пределах от 1,9 до 4,3 см и составили в среднем $2,43 \pm 0,11$ см. Уровни SUV у больных атипичными карциноидами варьировали от 2,85 до 6,02 и составили в среднем $4,38 \pm 0,36$.

На рис. 1 представлена диаграмма размаха показателей SUV у пациентов с типичными и атипичными карциноидами легких. Из него видно, что у пациентов с высоко дифференцированными карциноидами средние уровни SUV были значимо ниже, чем у больных атипичными карциноидами ($p=0,0008$). Так, в группе пациентов с типичными опухолями в 50% случаев значения SUV варьировали от 2,18 до 2,52. У больных атипичными карциноидами в 50% наблюдений показатели SUV были более высокими и определялись в пределах от 3,5 до 5,45.

Показатели чувствительности метода в диагностике типичных и атипичных карциноидов, рассчитанные нами, были сопоставимы со значениями информативности метода, полученными другими авторами. Так, по данным С.Е. Daniels [2] при проведении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ 11 пациентам с типичными карциноидами в 4 случаях были получены ложноотрицательные результаты. Аналогичные данные представлены в работе S.Krüger [5], который обследовал 12 пациентов с типичными опухолями и одного больного анапластическим карциноидом. У 4 из 12 больных типичными карциноидами исследователями были получены ложноотрицательные результаты. При этом средние значения SUV в зарегистрированных при ПЭТ опухолях, хотя и были несколько выше, чем при нашем исследова-

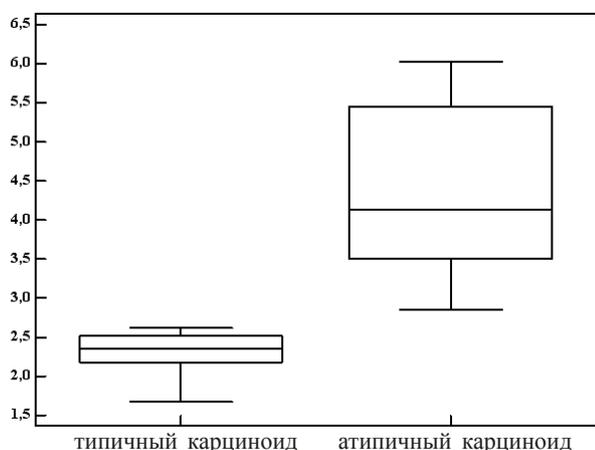


Рис 1. Диаграмма размаха показателей SUV у пациентов с типичными и атипичными карциноидами легких.

Риска внутри прямоугольника показывает среднее арифметическое уровней SUV у пациентов с типичными и атипичными карциноидами легких. Верхняя и нижняя границы прямоугольника соответствуют 75-му и 25-му перцентилям, внутрь прямоугольника (ящика) попадают 50% наблюдений. Из «ящика» вверх и вниз тянутся «усы», которые заканчиваются наибольшими и наименьшими значениями SUV, которые не являются выбросами.

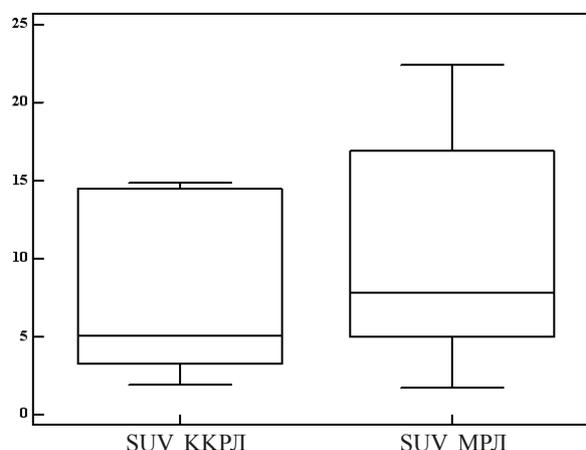


Рис 2. Диаграмма размаха показателей SUV у пациентов с нейроэндокринным ККРЛ и МРЛ.

Риска внутри прямоугольника показывает среднее арифметическое уровней SUV у пациентов с ККРЛ и МРЛ. Верхняя и нижняя границы прямоугольника соответствуют 75-му и 25-му перцентилям, внутрь прямоугольника (ящика) попадают 50% наблюдений. Из «ящика» вверх и вниз тянутся «усы», которые заканчиваются наибольшими и наименьшими значениями SUV, которые не являются выбросами.

нии, в тоже время в 50% наблюдений уровни метаболической активности в патологическом образовании были невысокими — менее 2,5. У единственного в этом исследовании больного с атипичным карциноидом величина метаболической активности опухолевого очага была существенно выше и определялась на уровне 8,0.

У больных МРЛ и ККРЛ при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в проекции опухолевого узла во всех случаях выявлялись очаги патологической гиперфиксации РФП. Размеры выявленных фокусов у этих пациентов значимо не различались ($p = 0,1266$), варьировали от 1,0 до 8,8 см и составили в среднем $4,2 \pm 0,55$ см. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике ККРЛ и МРЛ составила 100%.

На рис. 2 представлена диаграмма размаха показателей SUV у пациентов с нейроэндокринным ККРЛ и МРЛ из которого видно, что у пациентов с ККРЛ и МРЛ средние уровни SUV значимо не различались ($p = 0,4070$). У больных ККРЛ в 50% случаев стандартизированные показатели захвата варьировали в широких пределах 3,25–14,51. При этом минимальное значение SUV составило 1,9, максимальное — 14,83, среднее соответствовало — $7,99 \pm 2,75$. У пациентов с МРЛ были зафиксированы схожие уровни метаболической активности опухоли. Так, у 50% больных МРЛ стандартизированные показатели захвата варьировали в широких пределах 4,96–16,88. При этом минимальное значение SUV составило 1,69, максимальное — 22,40, среднее соответствовало — $10,50 \pm 1,84$.

Сравнительный анализ уровней метаболической активности у больных различными морфологическими типами НЭО показал, что показате-

тели захвата ^{18}F -ФДГ в опухоли у больных ККРЛ и МРЛ были существенно выше, чем у пациентов с типичными и атипичными карциноидами ($p=0,0009$). При этом распределение средних значений показателей SUV у обследованных больных выглядело следующим образом: типичные карциноиды — $2,3 \pm 0,11$, атипичные карциноиды — $4,38 \pm 0,36$, нейроэндокринный ККРЛ — $7,99 \pm 2,75$, МРЛ — $10,50 \pm 1,84$. Таким образом, представленные результаты наглядно демонстрировали рост значений SUV от группы больных с опухолями, характеризующимися низкой степенью злокачественности, к группе пациентов с самыми агрессивными образованиями. Обнаруженную тенденцию к увеличению стандартизированных показателей захвата по мере нарастания степени анаплазии опухолей подтвердили результаты математического анализа, при котором нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между этими параметрами ($r = 0,56$, $p \leq 0,001$).

Схожие с нашими результаты были получены Y.S.Song [9]. По мнению этих исследователей, уровень захвата ^{18}F -ФДГ у больных НЭО зависит от состояния транспортной системы опухолевых клеток, в частности от количества глюкозотранспортных белков (glucose transporter — GLUT) первого типа. При этом число мембранных переносчиков ^{18}F -ФДГ в опухоли напрямую зависит от степени ее злокачественности. Похожие данные несколько раньше были получены L.F.Geus-Oei [4] при изучении уровней SUV в зависимости от степени дифференцировки атипичных клеток и количества глюкозотранспортных белков первого, а также третьего типов у больных

различными гистологическими формами рака легкого. Авторами была обнаружена статистическая взаимосвязь между указанными параметрами ($r = 0,47$, $p = 0,05$). В тоже время в работе R.S.Brown [1] уровни метаболической активности у пациентов с крупноклеточными и мелко-клеточными карциномами были изучены относительно показателей SUV при плоскоклеточном и железистом РЛ. Исследователи пришли к заключению о том, что интенсивность гликолиза в этих НЭО практически не отличается от таковой при других гистологических формах рака.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является высокочувствительным методом в диагностике атипичных карциноидов, нейроэндокринного ККРЛ и МРЛ. В тоже время визуализирующие возможности метода в выявлении типичных карциноидов ограничены. Чувствительность ПЭТ у этих больных не превысила 66,7%. Однако отсутствие гиперфиксации ^{18}F -ФДГ в типичных карциноидах убедительно свидетельствует в пользу условно доброкачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown RS, Leung JY, Kison PV et al. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer // J. Nucl. Med. — 1999 — Vol. 40 — P. 556–565.
2. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC. et al. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules // Chest. — 2007 — Vol. 131. — P. 255–260.
3. Erasmus J.J., Macapinlac H.A. Low-sensitivity FDG-PET studies: less common lung neoplasms // Semin Nucl Med — 2012 — Vol. 42. — P. 255–260.
4. Geus-Oei LF, Krieken JH, Aliredjo RP. et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. // Lung Cancer — 2007 — Vol.55. — P. 79–87.
5. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM et al. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours // J. Intern. Med. — 2006 — Vol. 260. — P. 545–550.
6. Mimae T, Yamashita M, Maeda A. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung // Kyobu Geka — 2009 — Vol. 62. — P. 442–445.
7. Oberg K, Hellman P, Kwkkeboom D. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. — 2010 — Suppl 5. — P. 220–222.
8. Severi S, Nanni O, Bodei L et al. Role of (18)FDG PET/CT in patients treated with (177)Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours // Europ J Nucl Med Mol Imaging — 2013 — Vol. 40. — P. 881–888.
9. Song YS, Lee WW, Chung JH et al. Correlation between FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in neuroendocrine tumors of the lung // Lung Cancer — 2008 — Vol. 61. — P. 54–60.

M.S. Tlostanova¹, A.M. Petrunkin²

THE EFFECTIVENESS OF PET WITH ^{18}F -FLUORODESOXYGLUCOSE IN THE DIAGNOSIS OF LUNG NEUROENDOCRINE TUMORS

¹Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

²State University St. Petersburg

PET with ^{18}F -FDG was administered to 46 patients with different morphological types of neuroendocrine tumors. The method appeared to be highly sensitive in the diagnosis of atypical carcinoids as well as neuroendocrine large-cell lung cancer and small-cell lung cancer. At the same time its imaging capabilities in the detection of typical carcinoids were limited. The sensitivity of PET in these patients was 66.7%. However, the absence of ^{18}F -FDG hyperfixation in typical carcinoids had strong evidence in favor of conditional benign process.

Key words: PET with ^{18}F -FDG, typical and atypical carcinoid

Поступила в редакцию 05.07.2013

Ю.Н. Виноградова

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены клинические наблюдения 207 больных неходжкинскими лимфомами (136 пациентов с экстранодальными лимфомами, 40 больных плазмноклеточными опухолями, 31 пациент фолликулярной лимфомой), получавших лучевое и химиолучевое лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в 1999–2012 годах. Полный регресс очагов отмечен у всех 24 больных с локальным поражением кожи, объективный ответ различной степени выраженности установлен у всех 27 пациентов с тотальным поражением кожи. При лимфомах желудка (24 больных) лучевая терапия на желудок и перигастральные лимфатические узлы приводила к полной ремиссии в 100% наблюдений. Применение конформной лучевой терапии с 3D-планированием у больных с первичным поражением орбиты позволяет исключить облучение интактного глаза. В исследование включено 20 пациентов с множественной миеломой и 20 — с солитарной плазмоцитомой. Режим среднего фракционирования был более эффективен при терапии миеломы и солитарной плазмоцитомы кости, а обычного фракционирования — у больных экстраоссальной плазмоцитомой. У всех больных фолликулярной лимфомой после полного курса химиолучевого лечения (31 пациент) достигнут ответ в виде полной (неопределенно полной) или частичной ремиссии. Лучевая терапия при фолликулярной лимфоме дает стойкие результаты, при которых достигается 100 % 5-летняя опухолеспецифичная выживаемость в целом по группе, 100 % безрецидивная выживаемость у больных II стадий, отсутствие возникновения рецидива в очагах облучения.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, лучевая терапия

Лучевая терапия злокачественных лимфом за 110 лет прошла большой путь в плане технологических достижений, совершенствования временного и пространственного распределения дозы. Характерной особенностью подходов в использовании ионизирующего излучения при

лимфомах является их многообразие и вариабельность как в плане анатомическом — все регионы тела могут быть подвергнуты облучению, так и методическом. В последнем случае развитие идет как по пути совершенствования локально-регионарного облучения (конформные методики), так и в плане совершенствования системной лучевой терапии. Эти подходы требуют соответствующего современного оборудования и специализированной клиники лимфом, включающей квалифицированный персонал онкологов-радиологов высшей квалификации, могущих решать радиологические задачи в составе комбинированного лечения и грамотно оценивающих роль лучевой терапии в многообразии терапевтических подходов при лимфомах [1, 2, 8].

Цель исследования — повышение эффективности лучевого и химиолучевого лечения больных неходжкинскими лимфомами путем применения современных методов лучевой терапии.

В задачи исследования входили:

1. Оценка непосредственных результатов и осложнений локальной лучевой терапии электронами у больных первичными лимфомами кожи;
2. Изучение непосредственных результатов и осложнений тотального облучения кожи электронами при генерализованном поражении кожных покровов у больных первичными лимфомами кожи;
3. Определение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных лимфомами с поражением желудка с оценкой вклада лучевой терапии;
4. Оценка осложнений, непосредственных и отдаленных результатов лучевого и химиолучевого лечения больных лимфомами с первичным поражением органа зрения, изучение при этом возможных преимуществ 3D планирования в конформном облучении;
5. Оценка лучевого компонента в комбинированной терапии больных плазмноклеточными опухолями;
6. Изучение роли лучевого лечения в терапии больных фолликулярной лимфомой.

Материал исследования составили клинические наблюдения 207 больных неходжкинскими лимфомами, из них 136 пациентов с экстранодальными лимфомами с поражением кожи, желудка, органа зрения; 40 больных плазмноклеточными опухолями (множественная миелома и плазмоцитомы) и 31 пациент фолликулярной лимфомой, получавших лучевое или химиолучевое лечение в ЦНИР-РИ (РНЦРХТ) в 1999–2012 годах. Результаты лечения оценивали согласно требованиям ВОЗ и критериям Cheson и соавт. [6]. Степень выраженности лучевых реакций выявляли согласно принятой в большинстве центров классификации Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака [7]. При статистической обработке материала использовали критерий t Стьюдента и углового преобразования Фишера.

Результаты.

При первичных лимфомах кожи (51 больной) облучение электронами очагов при локальном поражении было у 24 больных (55 опухолевых очагов), а тотальное облучение электронами всей кожи при тотальном поражении — у 27 пациентов, часто после неэффективной химиотерапии [4]. Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе Elekta Precise электронным пучком энергией 4–15 МэВ, с применением тубусов от 6×6 см до 25×25 см. Разовая очаговая доза при размере полей облучения до 10 см составляла 3 Гр, при полях больших размеров — 2 Гр. Суммарные эквивалентные дозы — 30–48 Гр, средняя суммарная доза — $38,4 \pm 0,9$ Гр. При тотальном облучении кожи в разовой очаговой дозе 2,0 Гр облучали 6 полей в день (3 спереди и 3 сзади) с экранированием глаз. В случае поражения век лечение проводили с защитой переднего отрезка глазного яблока свинцовой линзой, которая вводилась за веки после местной анестезии. В зависимости от клинической ситуации и ответа пациента на лечение суммарная очаговая доза составляла 26–40 Гр, средняя суммарная доза — $30,0 \pm 1,2$ Гр. Полный регресс очагов отмечен у всех 24 больных с локальным поражением кожи, объективный ответ различной степени выраженности установлен у всех 27 пациентов с тотальным поражением кожи.

При лимфомах желудка (24 больных) проводили иммунохимиолучевое лечение. Отмечено, что лишь у 58% пациентов после иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР получена полная регрессия опухоли, а последующее лучевое лечение фотонным излучением до суммарной очаговой дозы 36 Гр на желудок и перигастральные лимфатические узлы приводило к полной ремиссии в 100% наблюдений [3].

В исследование включены 53 больных (64 пораженных глаза) лимфомами с поражением органа зрения (37 первичных пациента и 16 — с ре-

цидивами в орган зрения). 21 из 37 первичных больных и 7 из 16 с рецидивами получали только дистанционную лучевую терапию, у 16 из 37 первичных пациентов и 9 из 16 с рецидивами лучевому этапу предшествовала (иммуно)полихимиотерапия. У всех 53 больных лучевую терапию проводили на линейных ускорителях электронов: Elekta Precise и Elekta Axesse. Средняя суммарная доза по всей группе составляла 34,5 Гр, облучение проводили в режимах обычного и мультифракционирования. В группе лимфом из 21 первичного больного, получавших только лучевое лечение, во всех случаях при наблюдении в течение года достигнута полная ремиссия. У 16 первичных больных лимфомой с химиолучевым лечением после лекарственной терапии полный ответ установлен только у 1 из 16 (6,3%) больных, что меньше, чем после только лучевого лечения — 12 из 21 (57,1%) больного ($p < 0,01$); частичный — у 14 пациентов, стабилизация у 1 больного. После этапа лучевого лечения полный локальный контроль достигнут у 5 больных лимфомой, а при оценке через год количество больных с полными (неопределенными полными) ремиссиями возросло до 13 из 16 (81,3%) пациентов, что меньше, чем аналогичный показатель (100%) группы с только лучевым лечением ($p < 0,05$). Из 16 больных с рецидивами из 9 пациентов, получавших химиотерапию, у 1 больного достигнута полная ремиссия (11,1%), у 8 — частичная. Последующая лучевая терапия у всех больных приводила к полной ремиссии. Ранние лучевые реакции отмечены у 85,7% больных лимфомой, получавших только лучевую терапию, и у 100% пациентов с химиолучевым лечением. Все они были I степени тяжести и не требовали перерыва в лечении. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость первичных больных составила 100% и $95,2 \pm 4,7\%$ соответственно.

Для определения роли методики планирования (2D и 3D) облучения были оценены 12 больных с поражением орбиты (6 пациентов, получавших конвенциональную и 6 — конформную лучевую терапию). В поле облучения включали новообразование орбиты (GTV), клинический объем (CTV) формировался с отступом 1 см, таким образом, в поле облучения включалась вся пораженная орбита. Целью оптимизации планирования было снизить дозные нагрузки на такие структуры интактного глаза, как хрусталик и задние отделы глазного яблока (сетчатку). Средняя суммарная очаговая доза на пораженный глаз при 2D-планировании составила: на хрусталик — $21,8 \pm 2,3$ Гр, на задние отделы глаза — $33,1 \pm 1,2$ Гр; при 3D-планировании — $29,3 \pm 3,4$ Гр и $33,3 \pm 1,4$ Гр соответственно, различия недостоверны. Отсутствие преимуществ

3D-планирования со стороны пораженной орбиты обусловлено особенностями формирования клинического объема, включавшего всю орбиту.

В группе конвенционального облучения полностью исключить попадание противоположного глазного яблока в поле облучения удалось только у одного пациента, у 2 других больных удалось избежать вовлечения лишь заднего отдела глаза. При конформной лучевой терапии (3D-планирование) интактный глаз был полностью исключен из поля облучения (0 Гр), а при конвенциональной (2D-планирование) задние отделы интактного глаза получили $4,9 \pm 0,4$ Гр, хрусталик — $5,9 \pm 0,5$ Гр ($p < 0,05$).

У 9 из 12 больных развился конъюнктивит и эпидермит кожи век 1 степени (у 5-ти больных при конвенциональном облучении и у 4-х больных при конформном). У одного пациента после конвенционального облучения и у одного — после конформной лучевой терапии диагностирована начальная катаракта. Таким образом, применение конформной лучевой терапии с 3D-планированием у больных с первичным поражением орбиты позволяет полностью исключить облучение интактного глаза.

Мы изучали значение дистанционной лучевой терапии больных множественной миеломой и плазмцитомой [5]. В исследование включено 40 больных в возрасте 29–82 лет (средний возраст — 56,2 года) с множественной миеломой (20 больных) и солитарной плазмцитомой (20 больных, из них с экстраоссальной формой — 6 пациентов, 14 пациентов с плазмцитомой кости). Всем больным проводили локальную лучевую терапию тормозным или(и) электронном режиме с различными схемами фракционирования: обычное фракционирование — у 16 больных, среднее фракционирование — у 18 больных, крупное фракционирование — у 6 больных до суммарных очаговых доз 24–50 Гр. Все пациенты с множественной миеломой до начала облучения получали лекарственное лечение. При симптоматической терапии миеломы непосредственный эффект в целом отмечали у 85% больных. В группе больных с плазмцитомой после лучевой терапии у всех был противоопухолевый эффект. Режим среднего фракционирования был более эффективен при терапии миеломы и солитарной плазмцитомы кости, а обычного фракционирования — у больных экстраоссальной плазмцитомой.

В период 2000–2012 гг. комбинированное (химиолучевое) лечение получил 31 первичный больной фолликулярной лимфомой II–IV стадий в возрасте 28–76 лет (средний возраст — $55,0 \pm 2,5$ лет), мужчин — 12, женщин — 19. У всех больных диагноз подтвержден иммунологическим исследованием опухолевой ткани. Меди-

ана наблюдения составила 19,7 мес, среднее время наблюдения (диапазон — 4–140 мес) всей группы $40,9 \pm 4,0$ мес; 5 и более лет прослежено 6 (19,4%) больных; II стадия установлена у 6 (19,4%) больных; III–IV стадии зарегистрированы у 25 (80,6%) пациентов, из них IV стадия (поражение костного мозга, печени, легких) была у 14 (45,2%) больных. В соответствии с FLIP1 из трех прогностических групп преимущественно преобладали больные с высоким риском — 27 пациентов (87,1%), в группах низкого и промежуточного риска было всего по 2 человека.

В качестве первой линии при комбинированном методе преимущественно применяли схему CHOP — у 28 из 31 (90,3%) пациентов, у 3 больных — COP (CVP). У 20 из 31 (64,5%) больного ритуксимаб был включен в комбинации с указанными схемами химиотерапии. Лучевую терапию проводили всем больным на первично пораженные зоны при ранних стадиях и на остаточные образования, первично крупные и экстранодальные очаги через 4–5 недель после полихимиотерапии при распространенном процессе на линейных ускорителях электронов SL-75-5 (Philips), Elekta Precise тормозным излучением 6–15 МэВ в двух режимах фракционирования — обычном (22 больных) и мультифракционированием — $1,2–1,35$ Гр 2 раза в день через 4 ч (9 больных) до суммарных очаговых доз 30–40 Гр. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась 7 больным: 6 пациентов при облучении в режиме обычного фракционирования и 1 больная — в режиме мультифракционирования. В обеих группах фракционирования преобладали больные с высоким риском. Ритуксимаб включался одинаково часто у больных с разными режимами фракционирования при последующей лучевой терапии: у 14 из 22 (63,6%) больных при обычном фракционировании и у 6 из 9 (66,7%) при облучении 2 раза в день.

Показатели периферической крови оценивали до начала лечения, до лучевой терапии, 1–2 раза в неделю в процессе лечения и непосредственно после курса облучения. У 6 больных II стадии лучевую терапию проводили, исходя из концепции первично-пораженных зон, независимо от эффекта лекарственного лечения. При III и IV стадиях ни у одного больного не было полного ответа после химиотерапии, т. е. оставались остаточные образования и экстранодальные очаги, которые подвергались лучевому воздействию. После полного курса химиолучевого лечения у всех (100%) больных достигнут ответ в виде полной (неопределенно полной) ремиссии (23 пациента, 74,2%) или частичной ремиссии (8 больных, 25,8%). Прогрессирования в процессе первичного лечения не было.

Частота полных ремиссий не различалась при облучении в разных режимах фракционирования. При дальнейшем наблюдении за больными выявлено 6 рецидивов (19,4%) по типу распространения или диссеминации; все рецидивы возникали вне поля облучения; было по 3 рецидива в каждой группе фракционирования: 3 из 22 (13,6%, обычное фракционирование); 3 из 9 (33,3%, мультифракционирование, $p > 0,1$) на втором (2 больных), третьем, четвертом, пятом и седьмом годах наблюдения (по одному пациенту). Все рецидивы выявлены у больных III и IV стадиями заболевания, все больные II стадии живы без рецидивов. Общая 5-летняя опухолеспецифическая (скорректированная) выживаемость — 100%, общая 5-летняя наблюдаемая выживаемость — 87,0 + 12,3%. Лучевая терапия при фолликулярной лимфоме дает стойкие результаты, при которых достигается 100% 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость в целом по группе, 100% безрецидивная выживаемость у больных II стадии, отсутствие возникновения рецидива в очагах облучения. По окончании курса лучевой терапии больных фолликулярной лимфомой, получавших облучение в разных режимах фракционирования, частота нейтро-лейко-тромбоцитопении не различалась, и лишь анемию наблюдали чаще при облучении 2 раза в день.

Таким образом, лучевая терапия остается эффективным, а иногда единственно возможным методом лечения экстранодальных и нодальных неходжкинских лимфом. Снижение суммарных доз, оптимизация планирования с редуцированием объема облучения, и, напротив, в необходимых случаях проведение системной лучевой терапии являются необходимыми условиями для определения ее места в современном противоопухолевом лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Ю.Н. Обоснование использования лучевой терапии высоких энергий у офтальмологических больных. Автореф. канд. дисс. — СПб. — 2004. — 34 с.
2. Гранов А.М., Ильин Н.В. Лимфомы. Научно-практическое издание. — СПб. — 2010. — 272 с.
3. Грачева А.В. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении больных экстранодальными неходжкинскими лимфомами. Автореф. канд. дисс. — СПб. — 2013. — 22с.
4. Ильин Н.В., Корытова Л.И., Леенман Е.Е. и соавт. Опыт локальной лучевой терапии и тотального облучения поверхности кожи электронным пучком у больных первичными В- и Т-клеточными лимфомами кожи // Вопр. онкол. — 2013. — Т. 59. — С. 109–113.
5. Ильин Н.В., Леенман Е.Е., Виноградова Ю.Н. и соавт. Значение дистанционной лучевой терапии больных множественной миеломой и плазмочитомой в эру современного лекарственного лечения // Вопр. онкол. — 2012. — Т. 58. — С. 821–825.
6. Cheson B., Horning S., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas // J. Clin. Onco. — 1999. — Vol. 17. — P. 1244–1253.
7. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31. — P. 1341–1346.
8. Marcus R., Sweetenham J., Williams M. Lymphoma. // Cambridge University Press/ — New York. — 2007. — 277 p.

Yu.N. Vinogradova

CURRENT TECHNOLOGIES IN RADIATION THERAPY FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

The clinical observations of 207 patients with non-Hodgkin's lymphomas, treated with radiotherapy and chemoradiotherapy at our institution in 1999–2012 years, were presented. 136 patients had the extranodal lymphomas, 40 patients had plasma cell tumors and 31 patients had follicular lymphoma. Complete regression of the lesions was observed in all 24 patients with a local lesion of the skin, an objective response of a variable degree was received in all 27 patients with generalized disease within skin. The radiation therapy of the stomach and perigastric lymph nodes led to complete remission in 100% cases. Conformal radiotherapy with 3D-planning in patients with a primary lesion of the orbit avoided irradiation of the intact eye. The 3 Gy fractionation mode was more effective in the treatment of myeloma and solitary plasmacytoma of bone, whereas the standard fractionation mode was more effective in patients with extraosseous plasmacytoma. Radiation therapy of follicular lymphoma has showed consistent results, which demonstrated by 100% of 5-year tumor-specific survival in the whole group, 100% disease-free survival in patients with stage II, the lack of recurrence in the irradiation fields.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, radiotherapy

Поступила в редакцию 05.07.2013

С.Ю. Ломаков

ОЦЕНКА ПАЦИЕНТАМИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В РОССИЙСКОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (РНЦРХТ)

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

По материалам анкетирования 416 пациентов установлено, что уровень удовлетворенности пациентов РНЦРХТ всеми компонентами качества медицинской помощи достаточно высок. Основными причинами неудовлетворенности явились санитарное состояние палат и мест общего пользования, качество питания и белья, отношение младшего медицинского персонала.

Ключевые слова: анкетирование, качество, удовлетворенность, онкологические больные.

В определении качества медицинской помощи, которое дает ВОЗ, отмечается, что удовлетворение больного от процесса её оказания должно быть максимальным. От степени удовлетворенности пациентов полученной медицинской помощью, от впечатления, производимого учреждением здравоохранения и медицинским персоналом на больных, зависят как их повторное обращение в случае необходимости в это ЛПУ, так и характер информации о нем, которая в дальнейшем будет распространяться среди близких и знакомых. Именно мнение населения в конечном итоге формирует имидж учреждения [5]. В соответствии с положениями Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года, утвержденной указом Президента Российской Федерации от 12.05.2009 № 537, и положениями 326-ФЗ от 29.11.2010 «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» среди задач, стоящих перед здравоохранением, ведущими являются обеспечение качества и доступности медицинской помощи.

В современной системе контроля качества медицинской помощи особая роль отводится социологическим опросам пациентов учреждений здравоохранения [1–4]. Анонимное анкетирование является эффективным методом, который сравнительно простым путем позволяет получить ценную информацию о качестве деятельно-

сти медицинских учреждений, «слабых местах» их работы, о соблюдении этико-деонтологических принципов медицинским персоналом. Введение социологического мониторинга в любом ЛПУ может явиться мощным рычагом для улучшения качества его работы [6–9]

Настоящее исследование проводилось на базе РНЦРХТ. Для получения информации об удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи было проведено анонимное анкетирование 416 пациентов. Среди респондентов было 47,0% мужчин и 53,0% женщин. Большую часть анкетированных составили больные старших возрастных групп (50–59 лет — 30,6%, 60–69 лет — 25,7%, 70 лет и старше — 17,4%), на долю пациентов в возрасте 17–29 лет приходилось 6,6%, 30–39 лет — 6,8%, 40–49 лет — 12,9%. По диагнозам респонденты распределились следующим образом: злокачественные новообразования (ЗНО) органов пищеварения (20,3%), ЗНО молочной железы (13,6%), ЗНО лимфоидной, кроветворной тканей (11,3%), ЗНО мочевых путей (11,1%), ЗНО мужских половых органов (10,5%), ЗНО головного мозга и др. отделов ЦНС (8,2%), ЗНО женских половых органов (8,0%), прочие (17,0%). Статистическая совокупность была репрезентативна по объему и соответствовала общему контингенту стационарных больных по полу, возрасту и характеру патологии.

Стационарное лечение больных в клинике РНЦРХТ реализуется несколькими путями: по программе оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП); по программе оказания специализированной медицинской помощи (СМП); на платной основе по договору, заключаемому в порядке личной инициативы пациента. Предварительное решение о необходимости стационарного лечения принимается только после консультации со специалистами Центра. Проведенное анкетирование показало, что только 18,6% респондентов на вопрос «Трудно ли попасть на консультацию

в РНЦРХТ?» ответили «да», а 81,4% не испытывали затруднений в получении консультаций специалистов Центра. Вместе с тем, 18,0% больных указали, что они ожидали госпитализацию больше месяца, а 6,1% — от трех недель до месяца. Длительно (свыше месяца) ожидали госпитализацию каждый четвертый больной с ЗНО предстательной железы, головного мозга, почки и мочевого пузыря. Наименьший срок ожидания госпитализации (до одной недели) отмечен при ЗНО желудка, яичника и молочной железы.

Интеграция догоспитального и госпитального этапов специализированной медицинской помощи, объединение их в единый процесс доказало высокую медицинскую и экономическую эффективность. Догоспитальное обследование и лечение больных, проведенное с использованием современных методов диагностики и лечения, дает возможность значительно сократить сроки пребывания больного в стационаре, имеет большое деонтологическое значение. В связи с чем всем больным, нуждающимся в госпитализации, после консультации специалистом Центра выдается памятка, где перечислены все необходимые для госпитализации анализы и обследования, которые следует выполнить в поликлинике по месту жительства. При невозможности выполнения анализов и обследований в районной поликлинике, данная услуга может быть предоставлена в РНЦРХТ (на платной основе по договору). Проведенное исследование показало, что более половины больных (50,5%) обследовались и лечились в поликлинике по месту жительства по полису ОМС, 3,0% — по полису ДМС, 46,5% оплачивали эти услуги сами, причем 41,4% — полностью, а 5,1% — частично. До направления в РНЦРХТ больным в поликлиниках по месту жительства и в районных медицинских учреждениях были проведены различные диагностические исследования: 7,3% больных — рентгенография, 20,1% — УЗИ, 11,6% — МРТ, 7,6% — КТ, 10,0% — другие исследования. Несколько видов исследований были проведены 43,4% больных.

Оценивая качество организации медицинской помощи на догоспитальном этапе, пациенты отметили, что после направления на исследование оно было выполнено в течение первых двух дней 28,4% больных, в течение трех-четырех дней — 22,7%. В срок до одной недели ожидали исследования 12,5%, до двух недель — 11,4%, от 15 дней до одного месяца — 10,2%, а свыше одного месяца ожидали проведения исследования 14,8% больных с онкологическими заболеваниями. Длительные сроки ожидания диагностических исследований в основном отмечены для МРТ и КТ.

Таким образом, значительная часть больных вынуждены весьма длительное время ожидать вначале консультации специалиста Центра, а затем проведения назначенных исследований. В то же время длительное ожидание начала лечения для онкологических больных крайне нежелательно и может привести к непоправимым последствиям.

Проведенное анкетирование показало, что пациенты весьма высоко оценивают качество оказанной в РНЦРХТ медицинской помощи — в среднем на 4,65 балла. При этом посчитали качество помощи отличным 66,0% респондентов, хорошим — 30,5% и лишь 3,5% — удовлетворительным. Плохих оценок не было. Мужчины оценили качество медицинской помощи несколько выше, чем женщины — мужчины на 4,76 балла, женщины на 4,64 балла. Наиболее строго оценили качество медицинской помощи (табл.1) больные в возрастных группах до 29 лет и 40–49 лет (4,60 балла), а также 70 лет и старше (4,68 балла), наиболее высокие оценки поставили респонденты в возрасте 30–39 и 60–69 лет (4,76 балла). Ниже всего (3,78 балла) пациенты оценили деятельность отделения гинекологии, выше всего работу отделений урологии и хирургии (4,84 балла).

Таблица 1

Оценка качества медицинской помощи больными в зависимости от возраста и места прохождения лечения (ср.балл)

Возраст (лет)	Ср. балл	Отделение	Ср. балл
до 29	4,60	ОЛТСЗ	4,68
30–39	4,76	ОЛТОЗ	4,76
40–49	4,60	Протонное	4,31
50–59	4,73	Урология	4,84
60–69	4,76	Гинекология	3,78
70 и >	4,68	Хирургия	4,84

В соответствии с должностными обязанностями лечащий врач должен ежедневно проводить обход больных, отмечать основные изменения в их состоянии, произошедшие за истекшие сутки, и в зависимости от этого определять необходимые мероприятия по лечению и уходу. Заведующий отделением обязан проводить еженедельный обход отделения, осматривать каждого поступившего больного в течение суток с момента поступления, осуществлять постоянные осмотры особо тяжелых больных.

Оценивая организацию лечебного процесса в отделении, респонденты отметили, что в 90,4% случаев лечащие врачи осматривали больных ежедневно, в 7,0% случаев 2–3 раза в неделю, 1,1% больных осматривались лечащим врачом

всего один раз в неделю, а 1,5% — еще реже. Наибольший удельный вес больных, осмотренных один раз в неделю и реже, отмечен в отделении лучевой терапии системных заболеваний (ОЛТСЗ) — 10,5% и отделении лучевой терапии онкологических заболеваний (ОЛТОЗ) — 9,7%. Заведующим отделением были осмотрены всего 88,6% пациентов, 6,5% ответили, что заведующий их не осматривал, а 4,9% не знали, осматривал их заведующий или нет. Наименьшее число осмотренных заведующим отделением было в ОЛТОЗ — 67,9%.

Таким образом, ряд лечащих врачей и заведующих отделениями в нарушении должностных инструкций пренебрегают регулярным осмотром больных, что не может не сказываться как на качестве лечения, так и на удовлетворенности пациентов полученной медицинской помощью.

Средняя продолжительность лечения больных в стационаре составила $19,8 \pm 1,1$ дней, т. е. у них было достаточно времени для оценки качества лечения. Как следует из рис. 1, самую низкую оценку дали пациенты, находящиеся в стационаре 4–7 дней (4,48 балла) и до 4 дней (4,65 балла). В дальнейшем, чем дольше пациенты находятся в Центре, тем выше они оценивают качество медицинской помощи. Очевидно, в первую неделю больные, попав в новую, непривычную для себя обстановку лишь начинают адаптироваться к условиям пребывания в стационаре, в полной мере осознавать необходимость серьезного лечения, их пугает страх неизвестности. Причем самыми критичными являются 4–7 день и именно в этот период пациентам требуется психологическая помощь. В дальнейшем больные несколько успокаиваются, постепенно привыкают к окружающей их среде, режиму, начинают верить в благополучный исход заболевания, «острые углы» постепенно сглаживаются.

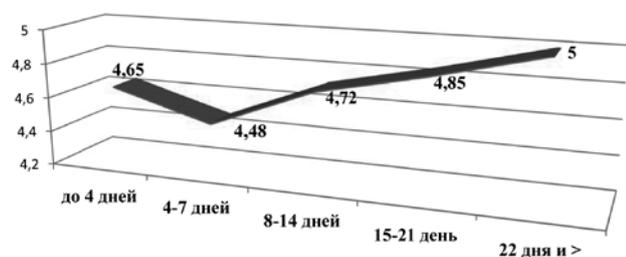


Рис.1 Оценка качества медицинской помощи больными в зависимости от срока пребывания в стационаре (ср. балл)

Как показало исследование, на оценку качества лечения существенное влияние оказывает форма оплаты полученной специализированной помощи. Среди всех проанкетированных 88,7% лечились по квоте, 1,4% по ОМС, 5,5% оплачивали лечение самостоятельно, 4,4% сами ча-

стично оплачивали лечение. Самую высокую оценку (5,0 баллов) дали больные, проходившие лечение по ОМС (рис.2), самыми «придирчивыми» оказались лечившиеся по квоте (4,63 балла) и самостоятельно оплатившие медицинские услуги (4,67 балла).

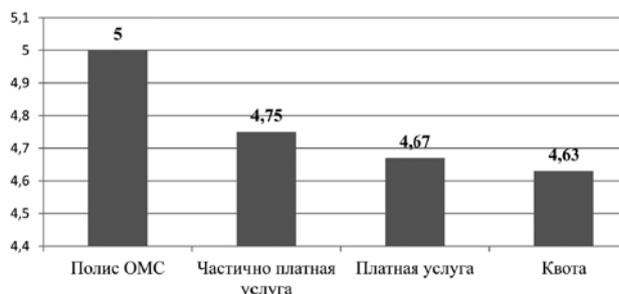


Рис.2 Оценка качества медицинской помощи больными в зависимости от формы оплаты (ср. балл)

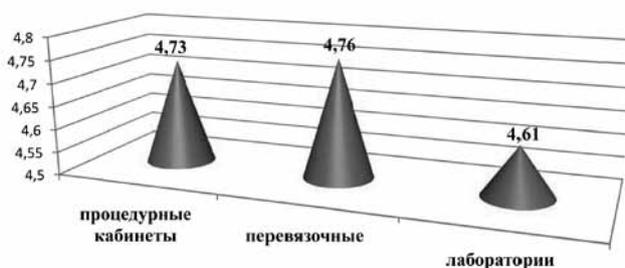


Рис.3 Оценка больными качества работы вспомогательных служб (ср. балл)

Помимо оценки качества лечения, респондентов просили оценить качество работы вспомогательных служб. Анализ ответов показал (рис.3), что ниже всего больные оценили организацию работы лабораторий (на 4,61 балла), организация работы перевязочных и процедурных кабинетов была оценена выше (на 4,76 и 4,73 балла соответственно).

Когда больной находится на лечении в стационаре, у него отмечается повышенное внимание к самому себе, он более остро, чем в обычной жизни, воспринимают невнимание, несправедливость, грубость. В связи с этим, медицинский персонал, работающий в больнице, особенно с онкологическими больными, должен быть особо щепетильным в отношении соблюдения принципов врачебной этики и деонтологии. Часто причиной неудовлетворенности пациентов деятельностью лечебно-профилактического учреждения является грубость медперсонала, а не плохие условия пребывания или отсутствие современного оборудования [9]. Анализ ответов респондентов показал, что наибольшую неудовлетворенность граждан вызывает взаимодействие с младшим персоналом, деятельность которого больные оценили в среднем лишь

на 3,43 балла (рис.4), при этом только 35,7% пациентов оценили их отношение к больным как отличное и хорошее, а более половины респондентов посчитали его удовлетворительным и 7,1% — плохим.

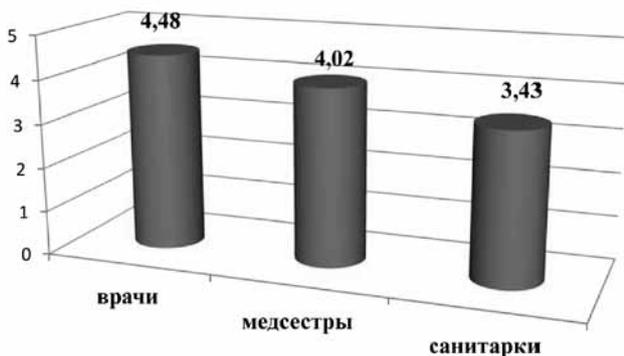


Рис. 4 Оценка больными отношения к ним медицинского персонала (средний балл)

По мере «увеличения должности» уровень психологического комфорта возрастает. Профессиональные и человеческие качества врачей и медицинских сестер пациенты оценили достаточно высоко (врачей на 4,48 балла, медсестер на 4,02 балла), поставив при этом только отличные и хорошие оценки. В тоже время некоторые пациенты жаловались, что врачи лишней раз не поговорят с больными, не объясняют состояние и особенности заболевания, предполагаемые сроки лечения, не озвучивают назначаемые медикаменты, отмечали наличие очередей к кардиологу и на профильное обследование.

Значимой составляющей лечебно-охранительного режима является чистота в помещениях. Любое отделение стационара должно строго соответствовать определенным санитарно-гигиеническим требованиям, в нем регулярно должна осуществляться уборка помещений. Проведенное анкетирование показало, что основными причинами неудовлетворенности больных явились неудовлетворительное санитарное состояние палат и мест общего пользования, качество питания и белья, которые респонденты в среднем оценили на 4,54, 4,45, 4,30 и 4,48 баллов соответственно (табл.2).

Таблица 2

Оценка больными деятельности парамедицинских служб (ср.балл)

Показатель	Ср. балл
Санитарное состояние палат	4,54
Санитарное состояние мест общего пользования	4,45
Качество питания	4,30
Качество постельного белья	4,48

Санитарное состояние отделений в целом более половины респондентов оценили как отличное, каждый третий — как хорошее, в то время как 4,9% полагали, что стационар находится в удовлетворительном и/или плохом состоянии. Особенно низкую оценку получили состояние туалетов, душевых и уборка палат.

Постельное белье в отделении должно меняться регулярно и своевременно обновляться. Стационары и ранее часто имели недостаточное количество белья для больных, испытывали затруднения с его стиркой. Эти трудности в последнее время усугубились еще и в связи с повышением цен на мягкий инвентарь и стирку белья [9].

Качество питания не только определяет комфортность пребывания пациентов в стационаре, но имеет и существенное лечебное значение. Состояние питания больных зависит как от качества приготовления пищи, так и от разнообразия и качества поставляемых продуктов, однако ограничивается рамками выделяемых на эти цели средств. В результате анкетирования было установлено, что 6,1% респондентов предъявляли жалобы на качество питания.

Проведенное исследование позволило не только выявить сильные и слабые стороны действующей системы стационарной помощи онкологическим больным, но и «услышать» предложения самих больных по оптимизации организации их лечения в условиях РНЦРХТ.

Для улучшения организации работы лечебно-диагностических подразделений респонденты предлагали процедуры обследования (особенно тех, которые связаны с голоданием) проводить до 12 ч. дня, развести графики приема пищи и процедур, на КТ и ПЭТ принимать в первую очередь стационарных больных, а уже потом — платных.

Часть респондентов считали необходимым улучшить бытовые условия содержания в палатах: установить шкафы для одежды, тумбочки, светильники у каждой койки, снабдить палаты электрочайниками, установить в палатах кнопку вызова медсестры, менять постельное белье чаще и по графику.

Для улучшения условий пребывания в стационаре респонденты предлагали лучше оборудовать места для отдыха (холлы), сделать туалет доступным для пациентов-колясочников, установить телевизоры «чтобы меньше времени оставалось для разговоров о болезнях», просили проводить лекции о заболеваниях и их профилактики, продлить для пациентов время доступности входа и выхода из Центра.

Несмотря на отмеченные недостатки, при необходимости последующего лечения 89,1% респондентов хотели бы продолжать его именно

в РНЦРХТ и только 2,5% в другом медицинском учреждении (8,4% не определились или считали, что дальнейшее лечение им не требуется).

Выводы:

1. В целом уровень удовлетворенности пациентов РНЦРХТ всеми компонентами качества медицинской помощи достаточно высок.
2. Выявленные недостатки в организации работы клинических подразделений, парамедицинских служб и условий пребывания в стационаре являются резервом для устранения причин, негативно влияющих на восприятие пациентами качества медицинской помощи.
3. Полученные в результате опроса сведения целесообразно использовать администрации Центра для принятия управленческих решений, направленных на повышение удовлетворенности пациентов оказываемой им медицинской помощью.
4. Периодический мониторинг удовлетворенности пациентов качеством оказания стационарной помощи, наряду с экспертной оценкой своевременности и полноты диагностических и терапевтических мероприятий, может найти широкое применение не только в онкологических стационарах, но и в других ЛПУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. С.И. Антипова, Е.В. Горячева. Изучение мнения населения об оказании медицинской помощи в Белоруссии // Мед. новости. — 2005. — № 2. — С. 54–56.
2. Н.И. Вишняков, Н.Г. Петрова, С.А. Балохина и др. Мнение пациентов как важный критерий качества медицинской помощи // Пробл. управления здравоохран. — 2009. — № 2(45). — С. 43–45.
3. Г.Н. Котова, Е.Н. Нечаева, П.А. Гучек, Л.Н. Карасева. Социологическая оценка качества медицинской помощи // Здравоохран. Рос. Федерации. — 2001. — № 4. — С. 22–26.

4. А.В. Красильников. Социологические опросы пациентов как критерий оценки качества медицинской услуги // www.Concilium-medicum.com
5. В.А. Медик, В.К. Юрьев. Общественное здоровье и здравоохранение // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 531–539.
6. П.Н. Морозов. Оценка пациентами деятельности стационарных лечебно-профилактических учреждений (на примере Клинического центра ММА им. И.М. Сеченова) // Пробл. управления здравоохран. — 2005. — № 2. (36). — С. 78–83.
7. Ж.Б. Набережная, А.Г. Сердюков. Анализ удовлетворенности больных медицинской помощью в стационарах // Главврач. — 2005. — № 3. — С. 49–53.
8. Н.Г. Петрова, С.А. Балохина, М.М. Мартиросян и др. Социологические исследования как неотъемлемый инструмент управления на современном этапе // Пробл. управления здравоохран. — 2008. — № 4 (41). — С. 19–25.
9. В.К. Юрьев, Н.Е. Арефьева, Т.А. Волкова и др. Опыт использования анкетирования пациентов для оценки качества медицинской помощи // Социология мед. — 2007. — № 2. — С. 28–30.

S.Yu. Lomakov

PATIENTS' EVALUATION OF THE QUALITY OF SPECIALIZED CARE TO CANCER PATIENTS AT THE RUSSIAN RE-SEARCH CENTER OF RADIOLOGY AND SURGICAL TECHNOLOGIES (RRCRST)

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Questioning of 416 patients established that level of satisfaction of patients, treated at RRCRST, by all components of quality of medical care is rather high. The main reasons for dissatisfaction were the sanitary condition of the wards and common areas, the quality of food and clothes, the attitude of nurses.

Key words: questioning, quality, satisfaction, oncological patients.

Поступила в редакцию 05.07.2013

Л.И. Корытова., А.В. Мешечкин., Р.М. Жабина, Е.А. Маслюкова, В.П. Сокуренок

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

У 29 пациентов с различными злокачественными опухолями проведена оценка эффективности препарата Тиотриазолин при лечении гепатотоксичности в процессе комбинированного химиолучевого лечения. Показано, что при 10-дневном применении Тиотриазолина в двойной дозе: 2,5% раствор внутривенно по 4,0 мл дважды в сутки и по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в сутки у пациентов с I и II степенью гепатотоксичности на фоне комбинированного химиолучевого лечения позволяет полностью устранить проявления цитолиза у 100% пациентов без изменения схем химиотерапии. Для нормализации уровня биохимических показателей крови при III степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием Тиотриазолина (от 4 недель). Режим химиолучевой терапии в период применения Тиотриазолина не менялся.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, гепатотоксичность, гепатопротектор.

В настоящее время весьма актуальным направлением современной медицины является поиск, изучение и внедрение в различные отрасли медицины препаратов метаболического типа действия. Прежде всего это связано с исследованиями последних лет, которые позволили выявить общие черты патогенеза различных заболеваний. Так, при большинстве патологических состояний на уровне целостного организма нарушаются гемодинамические ответы, реакции системы дыхания, кроветворения, активность нервной системы и др. [3].

Противоопухолевая терапия обычно оказывает повреждающее действие на различные органы и системы организма. Гепатотоксичность (ГТ) является одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и зависит от препарата, доз и схем применения, а также сопутствующих хронических заболеваний печени [9]. В связи с печеночной токсичностью могут потребоваться изменение режима лечения, удлинение интервалов меж-

ду курсами, а в ряде случаев прекращение лекарственного лечения. Все это негативно сказывается на психическом состоянии пациентов и результатах лечения. Частота ГТ при проведении химиотерапии варьирует от 14,3 до 100% [7, 8, 11]. Противоопухолевые средства могут вызывать все виды повреждений печени, причем до 90% случаев ГТ включает острый лекарственный гепатит, острый холестатический гепатит и смешанный гепатит. Существует и используется в обычной практике огромное количество химиотерапевтических препаратов, способных вызывать различные виды поражений печени, к которым относятся: алкилирующие агенты, антиметаболиты, производные нитрозомочевины, противоопухолевые антибиотики, винкаалкалоиды, таксаны, производные платины, гормональные средства, таргетная терапия [6, 9, 10].

В последние годы экспериментально-клинически подтверждена эффективность применения Тиотриазолина при различных поражениях печени благодаря антиоксидантному влиянию, предотвращению проявлений цитолиза [2].

Тиотриазолин является производным 1, 2, 4-триазолов и представляет собой высокоэффективное лекарственное средство, обладающее многочисленными фармакологическими эффектами. Тиотриазолин обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, метаболическим, противовоспалительным, противоишемическим и иммуномодулирующим действием. Препарат предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространение центрлобулярных некрозов печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен. Увеличивает скорость синтеза и выделения желчи, нормализует ее химический состав [2, 4].

Прогрессирование патологического процесса в печени связано с развитием фибротических процессов, от скорости которых зависит прогноз. Одним из активаторов фиброза печеночной

ткани является оксидантный стресс, который характеризуется образованием свободных радикалов, повреждающих гепатоциты, и снижением антиоксидантной защиты [1, 5].

Целью исследования послужил поиск эффективных препаратов при лечении гепатотоксичности, индуцированной химиолучевым лечением (ХЛТ) онкологических больных.

Материалы и методика

В исследование включены данные результатов обследования и лечения 29 пациентов со злокачественными опухолями: с первичными опухолями головного мозга (глиобластома, GrIV) — 9, раком молочной железы (РМЖ) — 20. Возраст пациентов варьировал от 27 до 75 лет, средний возраст составил 55 ± 11 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:3. Общее состояние оценивалось по шкале ECOG: 1–12 пациентов, 2–17 больных. Большинство пациентов — 19 (65,5%) из 29 — получали несколько линий предшествующей ХТ.

Метастазы в печень на момент госпитализации были у 8 (27,6%) из 29 пациентов. Незначительное повышение уровня общего билирубина (от 21 до 30 мкмоль/л) выявлено у 6 больных с метастазами в печень, но это не потребовало выполнения дренирующих хирургических пособий. Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы (от 64 до 83 г/л).

Всем пациентам проводили комбинированное лечение, которое включало: лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ). У 9 пациентов проводили облучение очагов в головном мозге (до суммарной очаговой дозы (СОД) — 60 Гр), у 15 — послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока (до СОД — 45-50 Гр), у 5 — паллиативная лучевая терапия на область внутрикостных метастазов (до СОД — 40 Гр). В сочетании с лучевой терапией проводились следующие режимы ХТ:

- ФАС: доксорубин 50 мг/м², 5-ФУ 500 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², 1 раз в 3 нед.
- ТР: паклитаксел 135 мг/м² + карбоплатин АUC-5, 1 раз в 3 нед.
- ТРС: таксотер 75 мг/м², карбоплатин АUC-5, циклофосфан 500 мг/м², 1 раз в 3 нед.
- РЕС: цисплатин 50 мг/м² (1 день), эпозид 200 мг (1–5 дни), циклофосфан 500 мг/м² (1 день).
- Винкристин 1,5 мг/м², в 1 и 8 дни + ломустин 100 мг/м², в 1 день, 1 раз в 6 нед.

Адьювантное лечение получали 6 пациенток с РМЖ после радикальных операций, а у 14 пациенток заболевание носило диссеминированный характер и они получали системную ХТ. Критериями ГТ являлось увеличение активности одной или обеих аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение общего билирубина на фоне ХЛТ [9]. Степень ГТ определялась по наибольшему уровню одной из них. Активность ферментов определяли в одной лаборатории. В исследовании не было контрольной группы.

Распределение больных по степени ГТ на момент включения в исследование было следующим: I — 14 больных, II — 13 больных, III — 2 больных.

В комплексе лечения пациентов кроме симптоматической терапии, назначали «Тиотриазолин» в двойной дозе: 2,5% раствор вводили внутривенно по 4,0 мл дважды в сутки и по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Результаты

Эффективность коррекции ГТ препаратом Тиотриазолин анализировали на основании динамики активности биохимических показателей крови через 2, 3, и 4 недели после начала лечения. Напомним, что больные с проявлениями ГТ получали Тиотриазолин на фоне комбинированного химиолучевого лечения. ХЛТ была проведена всем больным в полном объеме, без перерывов в лечении до запланированных суммарных доз при отсутствии реакций и осложнений.

Через 2 недели в группе пациентов с I и II степенью ГТ уровень биохимических показателей крови снизился до нормальных величин. Различия в биохимических показателях крови до и после проведенного лечения были статистически достоверны (таблица).

У пациенток с III степенью гепатотоксичности (2 пациентки), имевших метастазы в печень, на фоне приема Тиотриазолина динамика снижения биохимических показателей крови до нормы была более длительной и составила 4 недели.

Пациенты с первичными опухолями головного мозга в процессе комбинированного лечения отметили улучшение общего состояния, снижение симптомов гипертензионно-гидроцефального синдрома. Это позволило снизить дозы кортикостероидов и диуретических препаратов, а в будущем и побочные эффекты от гормональной терапии.

Применение Тиотриазолина в режиме по 100 мг внутривенно и перорально 2 раза в день не вызывал каких-либо побочных реакций у пациентов.

Динамика биохимических показателей крови у пациентов с ГТ, получающих Тиотриазолин

Показатели	до лечения	после лечения
Щелочная фосфатаза, ед/л	187,4±22,3	134,6±14,7*
Общий билирубин, мкмоль/л	17,8±1,9	14,1±1,3*
Гамма-глутамилтрансфераза, ед/л	221,4±30,1	67,3±8,1*
Аланин-аминотрансфераза, ед/л	156,2±18,6	53,8±6,4*
Аспартат-аминотрансфераза, ед/л	67,4±7,3	37,8±4,3*
Лактат-дегидрогеназа, ед/л	457,5±59,5	207,7±23,4*

Примечание. * — $p < 0,05$

Заключение

Проведенное исследование показало высокую эффективность использования Тиотриазолина при лечении ГТ и гипертензионно-гидроцефального синдрома в процессе комбинированного химиолучевого лечения.

1. Назначение Тиотриазолина в двойной дозе: 2,5% раствор внутривенно по 4,0 мл дважды в сутки и по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней у пациентов с I и II степенью гепатотоксичности на фоне комбинированного химиолучевого лечения позволяет полностью устранить проявления цитолиза у 100% пациентов без изменения схем ХТ.
2. Использование двойной дозы Тиотриазолина 2 раза в сутки (в\в и внутрь) стабилизирует уровень биохимических показателей крови у больных с I–III степенью гепатотоксичности, удерживая их уровень на верхней границе нормы. Это позволяет пациентам получать комбинированное лечение в полном объеме и в запланированные сроки.
3. Применение Тиотриазолина у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга снижает проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома, а это позволяет уменьшить дозы кортикостероидов и диуретических препаратов в процессе комбинированного химиолучевого лечения.
4. Тиотриазолина в режиме по 100 мг 2 раза в день внутривенно и внутрь не вызывает побочных реакций и хорошо переносится больными.

Терапия с использованием двойной дозы Тиотриазолина сопровождается значительной позитивной динамикой клинических и лабораторных показателей у больных независимо от этиологии и возраста, нормализацией состояния окислительно-восстановительной системы, что может свидетельствовать о стабилизации фибротических изменений в печеночной ткани, нормализации обмена веществ в тканях головного мозга.

Таким образом, Тиотриазолин может быть рекомендован в качестве сопроводительной терапии при лечении гепатотоксичности, возникшей до и в процессе проведения комбинированного химиолучевого лечения. Наблюдаемый эффект (снижение проявлений гипертензионно-гидроцефального синдрома) у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерол. — 2005. — № 5 — С. 80–83.
2. Мазур И.А., Волошин И.А., Чекман И.С. и соавт. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение // Запорожье. — 2005. — С. 146.
3. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и соавт. Метаболитотропные препараты // Запорожье. — 2007. — С. 309.
4. Савченкова Л.В., Филатов Д.А., Белоусова И.П. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы) // Украин. мед. альманах. — 2008. — Том 11, — С. 212–217.
5. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Фадеев Р.В. и др. Профилактика печеночной недостаточности при расширенных гемигепатэктомиях у больных с первичным раком и метастатическим поражением печени // Хирург. — 2012. — №3. — С. 9–13.
6. Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 1092–1101.
7. Floyd J., Mirza I., Sachs B., et al. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. — 2006. — Vol. 33. — P. 50–67.
8. Kampfenkel T., Tischoff I., Bonhag H., et al. Chemotherapy-associated steatohepatitis in patients with colorectal cancer and surgery on hepatic metastasis: clinical validation of a histopathological scoring system and preoperative risk assessment // Z. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 49. — P. 1407.
9. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // The Oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 162–176.
10. Larrey D. Drug — induced liver diseases // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 77–88.
11. Tannapfel A., Reinacher-Schick A. Chemotherapy Associated Hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC) // Z. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 46. — P. 435–440.

*L.I. Korytova, R.M. Zhabina, A.V. Meshechkin,
E.A. Maslyukova, V.P. Sokurenko*

THE EFFICIENCY OF THE CORRECTION OF HEPATOTOXICITY DURING COMBINED CHEMORADIATION THERAPY OF CANCER PATIENTS

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

In 29 patients with various malignant tumors there was carried out an estimation of Thiотriazoline efficacy in the treatment of hepatotoxicity in the process of combined chemoradiation therapy. It has been showed that ten-day application of Thiотriazoline in double dose (2,5% solution intravenously by 4,0 ml twice within 24 hours and 1 tablet (100 mg) twice within 24 hours) in patients with I and II degree of hepatotoxicity at the background of combined chemoradiation therapy enabled to remove completely manifestations of cytotoxicity in 100% of patients, without changing regimen of chemotherapy. To normalize levels of biochemical indices of blood in III degree of hepatotoxicity, more a long intake of Thiотriazoline (about 4 weeks) was required. Regimen of chemoradiation therapy in the period of Thiотriazoline application was not changed.

Key words: chemoradiation therapy, hepatotoxicity, hepatoprotector

Поступила в редакцию 05.07.2013

*Л.И. Корытова, Е.А. Маслюкова, О.В. Корытов,
Е.В. Гопта, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИДРОГЕЛЕВЫХ САЛФЕТОК С 5-ФТОРУРАЦИЛОМ И АЛЬГИНАТОМ НАТРИЯ «КОЛТЕКС-5-ФТУР» В ЦЕЛЯХ РАДИОМОДИФИКАЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Радиомодификация является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при проведении лучевой терапии. Применение гидрогелевых салфеток с 5FU у больных раком прямой кишки и молочной железы позволяет успешно выполнить оперативные вмешательства, увеличить эффективность лучевого воздействия на ткань опухоли, снизить частоту возникновения рецидивов.

Ключевые слова: рак, молочная железа, прямая кишка, радиомодификация, салфетки «Колетекс», лучевая терапия.

Радиомодификация является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при проведении лучевой терапии. Применение гидрогелевых салфеток с 5FU у больных раком прямой кишки и молочной железы позволяет успешно выполнить оперативные вмешательства, увеличить эффективность лучевого воздействия на ткань опухоли, снизить частоту возникновения рецидивов.

Вопросы радиомодификации обсуждают на протяжении многих лет и в настоящее время сформулированы как проблема управления радиочувствительностью или более точно — управление тканевыми реакциями на облучение. С точки зрения клинической радиобиологии радиомодификация включает два понятия — радиосенсибилизацию и радиопротекцию. Радиосенсибилизация вне зависимости от действия модифицирующего агента (до или после облучения), а также от наличия или отсутствия его собственного цитотоксического эффекта обладает усилением действия облучения. Механизм действия зависит не от последовательности воздействий, а от степени их селективности на опухоль, что приводит, в конечном счете, к избирательному усилению противоопухолевого

эффекта путем либо аддитивности, либо синергизма, либо потенцирования. Напротив, радиопротекция способствует ослаблению лучевого повреждения здоровых тканей [2].

В связи с этим в настоящее время продолжают работы по изучению возможности использования широко известных противоопухолевых препаратов в качестве радиомодификаторов при местнораспространенных злокачественных опухолях основных локализаций. Метод радиомодификации является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при проведении лучевой терапии [3, 4]. Известные механизмы радиомодификации цитостатиков разнообразны и связаны, главным образом, с воздействием на факторы, определяющие радиочувствительность опухолевых клеток (репарация, реоксигенация и продвижение клеток по фазам цикла). Помимо этого известно, что опухолевые клетки в фазе синтеза ДНК, резистентные к облучению, например, проявляют чувствительность к 5-фторурацилу. Это усиливает повреждающий эффект при сочетанном применении противоопухолевого препарата и ионизирующего излучения [1]. Таким образом, перспективы развития метода просматриваются, прежде всего, в обеспечении определения необходимого и достаточного объема облучения, а также повышения эффективности однократной дозы лучевой терапии за счет увеличения радиочувствительности опухоли путем применения современных химиопрепаратов в качестве радиосенсибилизаторов.

Цель исследования

Повышение эффективности лучевой терапии у больных раком прямой кишки (РПК) и раком молочной железы (РМЖ) новым способом радиомодификации с использованием салфеток «Колетекс-5Fu».

Материалы и методика

Салфетки гидрогелевые с 5-фторурацилом на основе альгината натрия применяли при комбинированном неoadьювантном лечении 162 больных различных локализаций, из них 136 больных раком прямой кишки (РПК) и 26 РМЖ в сочетании с облучением в режиме крупного и среднего фракционирования. 5-фторурацил направленно и пролонгированно поступал из гидрогелевого слоя в опухоль за счет применения полимерного носителя (гидрогелевая композиция на основе альгината натрия), обеспечивая при 3-х часовой экспозиции в прямой кишке необходимую для радиосенсибилизации концентрацию и сохраняя ее в течение 5-ти часов, что позволяло блокировать восстановление сублетальных и увеличивать процент потенциально летальных клеток.

Проанализированы результаты лечения 136 больных раком прямой кишки за период с 2006 по 2008 год. Из них 46(34%) женщин и 90 (66%) мужчин. Средний возраст больных составил 56 лет. У всех пациентов диагностированы первичнооперабельные формы рака ампулярного отдела рака прямой кишки I-III стадии заболевания (по отечественной классификации) или T1-4N0M0 и T2-3N1-2M0 (по международной системе TNM). По данным биопсии у 7(5%) больных диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома, у 129 (95%) — умереннодифференцированная аденокарцинома. Все больные были разделены на две группы: 1 группа (n=64) получала неoadьювантную лучевую терапию в режиме крупного фракционирования разовая доза 5 Гр. в течение 5 дней до СОД 25 Гр. на линейных ускорителях с энергией фотонного излучения 6–18 МэВ с использованием многопольного облучения. Всем больным второй группы (n=72) в 1, 3 и 5 дни облучения проводилось интравектальное введение гидрогеля на основе биополимера альгината натрия с 5-фторурацилом (салфетки гидрогелевые «Колетекс 5 фтур») как радиомодифицирующего фактора. Гель с 5FU в объеме 100 мл 0,5% р-ра вводится в предварительно очищенную прямую кишку в виде микроклизмы. Время экспозиции препарата составило 3 ч. Всем больным через 24 часа после лучевой терапии выполнялось радикальное оперативное лечение.

Салфетки гидрогелевые с 5-фторурацилом на основе альгината натрия применяли при комбинированном лечении у 26 больных РМЖ в сочетании с облучением в режиме среднего фракционирования. В исследование по использованию гидрогелевых салфеток с 5-фторурацилом у всех 26 пациенток диагноз был морфологически верифицирован. Средний возраст больных составил 57 лет. Лучевая терапия выполнялась в режиме среднего фракционирования, доза за фракцию 3 Гр 5 раз в неделю, 15 фракций на основании молочной железы через тангенциальные поля и 11 фракций на зоны регионарных лимфатических узлов через поле сложной конфигурации на аппарате SL-75-5. Через 3–4 недели после окончания ЛТ проводили системную химиотерапию. Методика применения салфеток «Колетекс» с 5-фторурацилом заключалась в том, что для достижения необходимой концентрации препарата салфетка с лекарственным веществом накладывалась на поверхность опухолевой язвы за 3 суток до начала лучевого лечения. Для беспрепятственного выхода лекарственного препарата в подлежащие ткани салфетку увлажняли физиологическим раствором каждые 3–4 часа. Смену салфеток производили через 1–2 суток.

Результаты

Доказана эффективность комбинированного лечения по следующим критериям: анализа ток-

сичности (классификация побочных эффектов по шкале CT CAE (Common Terminology Criteria for Averse Events); степени лечебного патоморфоза; непосредственного эффекта (выполнение TRUS до начала лучевой терапии и перед операцией); частоты рецидивирования.

Среди всех больных РПК, подвергшихся хирургическому лечению, послеоперационные осложнения возникли у 13 (21%) больных, а в группе, получивших 5 FU у 27 (38% больных). Частичный ответ на проведенное лечение был достигнут у 22 (31%) больных второй группы, что позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции. У 7 (11%) больных первой и у 12 (17%) больных второй группы, в послеоперационном периоде, время заживления раны составило более 21 дня. Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения была выше в группе больных с использованием предоперационной лучевой терапии с радиомодификацией. Показатель 2-х летней безрецидивной выживаемости с использованием только лучевой терапии составил 72%. Из 72 больных, получивших облучение на фоне интравектального введения салфеток гидрогелевых «Колетекс 5 фтур» — 94% (p < 0,05).

Мы обратили внимание на выпускаемые ООО «НПО Текстиль-прогресс Инженерной Академии» лечебные салфетки «Колетекс», содержащие биосовместимый полимер-полисахарид — альгинат натрия, и различные лекарственные препараты (фурагин, метронидазол, прополис, хлоргексидин, димексид, амиглурацил, 5-фторурацил, диметилсульфоксид, а также сочетание их в различных комбинациях), распределенные в геле биосовместимого полимера, способного поглощать жидкость. Учитывая необходимость постоянного отведения выделений из опухолевых язв, мы применили салфетки «Колетекс-5-фтур» с содержанием 5-фторурацила на поверхности салфетки 3 мг/см² при лечении больных РМЖ, осложненного изъязвлениями кожи. Салфетки с 5-фторурацилом использовались потому, что он является наиболее изученным и наименее токсичным. Причем низкая токсичность явилась решающим аргументом в его выборе, поскольку у больных опухолевыми язвами высока эндогенная интоксикация организма вследствие всасывания продуктов распада опухоли и воспалительного процесса. В то же время в современной онкологической практике 5-фторурацил применяется преимущественно для внутривенных инъекций в дозе 10–20 мг/кг ежедневно в течение 3–5 дней с интервалом между курсами 4 недели. Использование 5FU местно в виде салфеток «Колетекс-5-фтур» при лечении распространенного рака МЖ предпринято нами впервые. Как показали исследова-

ния, удалось добиться уменьшения признаков интоксикации и отделяемого из язвы, а также регресса опухоли, причем такой результат достигнут нами при значительно меньших дозах химиопрепарата, нежели при стандартном лечении. Например, при площади салфетки 10 см² разовая доза 5-фторурацила равна 30 мг, а дневная — 60–90 мг (при 2-3-разовой смене таких салфеток за день), причем использование 5-фторурацила в виде салфеток «Колетекс-5-фтур» практически исключает попадание его в кровеносное русло, снижая до минимума общетоксическое действие. В то же время избирательное и пролонгированное накопление его в тканях опухоли обеспечивает длительное воздействие. А наличие в салфетках альгината натрия, обладающего эпителизирующими свойствами, способствует регенерации тканей молочной железы.

Использование гидрогелевых салфеток с 5фторурацилом позволило провести химиолучевое лечение без перерывов, предотвратить лейкопению, снизить лучевые реакции, поддерживать удовлетворительным общее состояние больных (давление, аппетит и другие функции организма). И хотя из-за опасности деструкции тканей и возможности кровотечения при наличии опухолевых язв назначение преднизолона противопоказано, на наш взгляд, благодаря применению его на фоне аппликаций язвы салфетками «Колетекс-5-фтур», ни в одном случае не наблюдалось ухудшения язвенного процесса. Это способствовало усилению противоопухолевого эффекта, причем за более короткое время. А длительное нахождение химиопрепарата в зоне облучения сделало противоопухолевое действие комбинированного лечения оптимальным.

У всех пациенток наблюдалось полное заживление опухолевых язв, что позволило в дальнейшем перейти к традиционной химиотерапии. Осуществление такой схемы лечения, как показали клинические испытания предлагаемого способа, способствовало продлению и улучшению качества жизни этого тяжелого контингента больных.

Выводы

1. Таким образом, использование лучевой терапии в сочетании с ректальным введением салфеток гидрогелевых «Колетекс 5 фтур» не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений по сравнению с группой больных, подвергшихся только лучевой терапии. Применение методик комбинированного метода лечения РПК позволило

успешно выполнить оперативные вмешательства, увеличить эффективность лучевого воздействия на ткань опухоли, достоверно снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов.

2. Результаты клинического исследования по использованию гидрогелевых салфеток «Колетекс-5-фтур» в объеме комбинированного неoadъювантного лечения у больных операбельным раком прямой кишки с высоким риском рецидивирования и у больных раком молочной железы свидетельствуют о повышении его эффективности по критериям непосредственного и отдаленного эффектов с минимальной частотой возникновения осложнений и побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.В., Голдобенко Г.Б., Канаев С.В. и др. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т.41. — С. 83–90.
2. Дарьялова С.Л., Бойко А.В. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей.* Ростов н/Д, 1999. — 196 с.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Демидова Л.В. и др. Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую терапию. / *Вторая ежегодная Российская онкол. конф. Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей.* — М., 1998. — С. 76–77.
4. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А. Лечебные текстильные и гидрогелевые материалы для направленной доставки лекарств в онкологической практике, // *Рос. хим. журн.* — 2011. — Т. 55, № 3. — С. 97–106.

L.I. Korytova, E.A. Maslyukova, O.V. Korytov, E.V. Gopta, N.D. Oltarzhetskaya, M.A. Korovina

THE USE OF HYDROGEL TISSUES WITH 5-FLUOROURACIL AND SODIUM ALGINATE «COLETEx-5-FTUR» FOR RADIOMODIFICATION IN CANCER PATIENTS RECEIVING RADIATION THERAPY

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Radiomodification is one of the most available and repeatable methods of amplification of the tumor damage in radiotherapy. The application of 5 FU hydrogel tissues for colorectal and breast cancer patients enables to complete the surgery, increase performance of radiation treatment, reduce the relapse frequency.

Key words: breast cancer, colorectal cancer, radiomodification, «COLETEx» tissues, radiotherapy

Поступила в редакцию 05.07.2013

**Продолжается подписка
на научно-практический рецензируемый журнал
«Вопросы онкологии»**

Журнал был основан в 1955 году. Учредителем издания является
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
В редколлегию и в редакционный совет входят известные ученые и врачи-онкологи
Российской Федерации и ближнего зарубежья.
Главный редактор — д.м.н., профессор Сергей Васильевич Канаев

**Журнал входит в международную систему цитирования PubMed и в рекомендованный
ВАК РФ перечень научных журналов и изданий для опубликования основных научных
результатов диссертаций.
Выходит 6 раз в год.**

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» -
70152 (полугодовая подписка для физических лиц),
70277 (полугодовая подписка для юр. лиц) и
47487 (годовая подписка для всех)

	<p>Абонемент на журнал 70152 <small>(индекс издания)</small></p> <p align="center">«Вопросы онкологии» <small>(наименование издания)</small></p> <p align="center">на 2013 год по месяцам:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td> </tr> </table> <p>Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small></p> <p>Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small></p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12								×		×		×								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																						
							×		×		×																						
	<p align="right">Доставочная карточка</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">ПВ</td> <td style="width: 33%;">место</td> <td style="width: 33%;">литер</td> </tr> </table> <p>на журнал 70152 <small>(индекс издания)</small></p> <p align="center">«Вопросы онкологии» <small>(наименование издания)</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Стоимость</td> <td style="width: 15%;">подписки доставки</td> <td style="width: 20%;">__руб. __коп. __руб. __коп.</td> <td style="width: 20%;">Количество комплектов:</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> </table> <p align="center">на 2013 год по месяцам:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td><td></td><td>×</td> </tr> </table> <p>Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small></p> <p>Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small></p>	ПВ	место	литер	Стоимость	подписки доставки	__руб. __коп. __руб. __коп.	Количество комплектов:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12								×		×		×
ПВ	место	литер																															
Стоимость	подписки доставки	__руб. __коп. __руб. __коп.	Количество комплектов:																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																						
							×		×		×																						

