

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ

№3(13)–2020

ОНКОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

МИРОВЫЕ НОВОСТИ

Паллиативная

химиотерапия при распространенном
раке толстой кишки: систематический
обзор и метаанализ

СТР. 5

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль

эластографии в диагностике рака
предстательной железы

СТР. 57

НАУЧНЫЕ РАЗРАБОТКИ

Предварительные
результаты хирургического
лечения больных с опухолевым
поражением дистального
отдела лучевой кости

СТР. 12

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Особенности
хирургического лечения
плоскоклеточного рака
молочной железы

СТР. 93

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА



Единственный журнал
по онкологии в Узбекистане

ПОДПИСКА — НА 2021 ГОД —

Ассоциация онкологов Узбекистана и редакционная коллегия информирует о проведении подписки на журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» на 2021 год.

Журнал имеет Digital Object Identifier (Цифровой идентификатор объекта), что позволяет точно идентифицировать объект и получать доступ к подробной информации о нем (метаданные) либо непосредственно к самому объекту.

Журнал прошел регистрацию в Узбекском агентстве по печати и информации (УЗАПИ). Журнал включен в перечень рецензируемых журналов Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в котором могут быть опубликованы результаты научных исследований.

Издается ежеквартально. В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры научных работ, новые методы диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также результаты фундаментальных, прикладных и инновационных грантов.

АДРЕСА ПОДПИСКИ



+99871 237-08-70
Узбекистан, 100015, Ташкент
Мирзо-Улугбекский район
пл. Хамида Алимжана, 13 А



+99871 267-33-01, +99871 267-18-94
Узбекистан, 100170, Ташкент
Мирзо-Улугбекский район
ул. Сайрам, 41
kaleon.uz



+99871 233-66-18, +99871 233-75-49
Узбекистан, 100000, Ташкент
Юнусабадский район
пр. 1-й Амира Темура, 2
akmt.uz



UZBEKISTON
POCHTASI

+99871 233-57-47, +99871 237-31-38,
+99871 236-72-96, +99871 236-22-70, 1165
Узбекистан, 100000, Ташкент
Юнусабадский район, ул. Олой, Ц-2, 1
Онлайн-подписка: pochta.uz/subscribe
pochta.uz

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ТЕЛЕФОНУ: +998 97 409-48-02

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

№3 (13) - 2020

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

Учредитель:
Ассоциация онкологов Узбекистана

Журнал зарегистрирован в Агентстве по печати и информации Республики Узбекистана 12 мая 2017 года. Регистрационный номер №0916

Адрес редакции:
100174, г. Ташкент, ул. Фараби, 383.
Тел. (+99871) 227-16-99
www.jaouz.uz

Сайт Ассоциации онкологов Узбекистана
www.aouz.uz
e-mail: journal@aouz.uz

Корректоры: Мамедова Г.Б., Каримова З.Х.
Верстка и дизайн: Абдусаломов А.А.

Подписано в печать 09.11.2020 г.
Подписной индекс по каталогу АК «Магбуот таркатувчи» 843 – для индивидуальных и коллективных заказчиков

ISSN 2181-9092
Клиническая и экспериментальная онкология.
2020. №3 (13). С. 1-100

Отпечатано в типографии:
ООО «Credo print group»

Тираж: 300 экз.

Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» входит в перечень рецензируемых научных журналов ВАК Республики Узбекистан, в котором могут быть опубликованы научные статьи в плане выполняемых научных работ по кандидатским и докторским диссертациям.

Журнал входит базу данных РИНЦ

Перепечатка материалов журнала Клиническая и экспериментальная онкология допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Авторы несут персональную ответственность за достоверность фактов и событий, содержащихся в публикациях.

Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель.

Отдел рекламы: Гимуш И.
тел. +99890 805-23-87

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ТИЛЛЯШАЙХОВ М.Н., д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ПОЛАТОВА Д.Ш., д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
АДИЛХОДЖАЕВ А.А. д.м.н., доцент

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Абдужаппаров С.Б. д.м.н., профессор
Абдухакимов А.Н. д.м.н.
Абдикаримов Х.Г. к.м.н.
Акилов Х.А. д.м.н., профессор
Алимов А.В. д.м.н., профессор
Алимходжаева Л.Т. д.м.н.
Арипова Т.У. д.м.н., академик АНРУз
Гафур-Ахунов М.А. д.м.н., профессор
Гильдиева М.С. д.б.н.
Даминов Б.Т. д.м.н., профессор
Джураев М.Д. д.м.н., профессор
Еникеева З.М. д.б.н., профессор
Заретдинов Д.А. д.м.н., профессор
Исроилов Р.И. д.м.н., профессор
Исхаков Э.Дж. д.м.н., доцент
Кабулов М.К. д.м.н., профессор
Каххаров Ж.Н. д.м.н.
Мухаммедаминов Ш.К. д.м.н.
Нажмутдинова Д.К. д.м.н., профессор
Назирова Ф.Г. д.м.н., академик АНРУз
Туйчиев Л.Н. д.м.н., профессор
Фазылов А.А. д.м.н., профессор
Хасанов А.И. д.м.н.
Ходжаев А.В. д.м.н., профессор
Ходжибеков М.Х. д.м.н., профессор
Худайкулов Т.К. д.м.н., профессор
Юсупбеков А.А. д.м.н., профессор

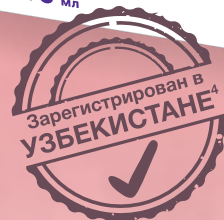
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Алиев М.Д. д.м.н., академик РАН (Россия)
Беляев А.М. д.м.н., профессор (Россия)
Давыдов М.И. д.м.н., академик РАН (Россия)
Имянитов Е.Н. д.м.н., профессор (Россия)
Кайдарова Д.Р. д.м.н., академик НАН РК (Казахстан)
Колесник О.О. д.м.н., профессор (Украина)
Каприн А.Д. д.м.н., академик РАН (Россия)
Кротов Н.Ф. д.м.н., профессор (Россия)
Поляков В.Г. д.м.н., профессор (Россия)
Суконко О.Г. д.м.н., профессор (Беларусь)
Тананян А.О. д.м.н., профессор (Армения)
Тилеков Э.А. д.м.н., профессор (Кыргызстан)
Чойнзонов Е.Л. д.м.н., академик РАН (Россия)
Хусейнов З.Х. д.м.н. (Таджикистан)
Eric Van Cutsem MD, PhD, профессор (Бельгия)
Dinesh Pendharkar MD, PhD (Индия)
Namsun Paik MD, PhD (Корея)

ЭРАНФУ®

Фулвестрант, 250 мг, инъекции



- Стандарт лечения при гормонположительном рецидивирующем мРМЖ**, подтвержденный Международными рекомендациями¹
- Уникальный механизм действия, отсутствие агонистической активности²
- Возможность применения в комбинированной и монотерапии^{1,3}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭРАНФУ®

Торговое название препарата: Эранфу®. **Действующее вещество (МНН):** фулвестрант. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения.

Состав: Один заполненный шприц содержит: активное вещество: фулвестрант 250 мг; вспомогательные вещества: этанол 96 %, бензиловый спирт, бензилбензоат, касторовое масло. **Описание:** Прозрачная, от бесцветного до желтого цвета вязкая жидкость, свободная от видимых частиц.

Фармакодинамика. Фулвестрант является конкурирующим антагонистом рецепторов эстрогена. Фулвестрант блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности. Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией эстроген-рецепторов (ЭР). Фулвестрант достоверно снижает экспрессию рецепторов прогестерона. Фулвестрант не оказывает стимулирующего эффекта на эндометрий у женщин в постменопаузе. **Фармакокинетика.** После внутримышечной инъекции фулвестрант медленно всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме примерно через 7 дней. При использовании дозы 500 мг равновесное состояние достигается в течение первого месяца терапии. После внутримышечной инъекции экспозиция примерно пропорциональна введенной дозе (в интервале доз от 50 до 500 мг). Фулвестрант характеризуется экстенсивным и быстрым распределением. Связь с белками плазмы – 99%. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастатический РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе: 1) ранее не получавших эндокринную терапию; 2) при рецидиве на фоне или после адъювантной эндокринной терапии или при прогрессировании на фоне эндокринной терапии. **Способ применения и дозы.** Внутримышечно, путем медленной (1-2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. Следует соблюдать осторожность при введении препарата Эранфу в верхний наружный квадрант ягодицы в связи с близким расположением седалищного нерва. Взрослые пациенты женского пола (включая пожилой возраст): Рекомендуемая доза – 500 мг 1 раз в месяц. Первый месяц терапии: 500 мг 2 раза в месяц (второе введение – через 2 недели после первой дозы препарата). Данных по безопасности и эффективности у детей и подростков нет. **Побочные действия:** снижение числа тромбоцитов; отеки, крапивница, головная боль, тошнота; рвота, диарея, анорексия, ощущение жара; тромбозомболия, сыпь, боль в суставах и скелетно-мышечная боль, астения, реакции в месте введения препарата; периферическая нейропатия, ишиас; инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кровотечения; повышение активности «печёночных» ферментов; повышение концентрации билирубина. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия.** При назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4 коррекции дозы не требуется. **Особые указания.** Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени, с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), со склонностью к кровотечениям, тромбоцитопенией, при приеме антикоагулянтов, риском тромбозомболии. Нельзя исключить потенциальный риск остеопороза. Эранфу не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами. В случаях передозировки рекомендуется симптоматическая терапия. **Форма выпуска:** Раствор для внутримышечного введения, 250 мг / 5 мл. По 5 мл в стеклянном шприце с безопасной системой введения. По два шприца в контурной ячейковой упаковке. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с двумя запечатанными безопасными стерильными иглами (SurGuard®3) и вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке. **Условия хранения:** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C. Хранить в недоступном для детей месте! **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** «Д-р.Редди'с Лабораторис Лимитед» Индия. 8-2-337, Road No.3, Banjara Hills, Hyderabad – 500034, Telangana, India. Регистрационное удостоверение: DV/X 05604/01/19. **Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:** Представительство «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в Республике Узбекистан, г. Ташкент, 100031, ул. Афрасиаб, 4. Тел: (99871) 252-24-41; Факс: (99871) 252-24-41. pharmacovigilance@drreddys.com. Товар сертифицирован. **Промономер:** ERA-25-02-2020-ONCO-DRL-UZ.

*Под «Обретая надежду» имеется в виду ожидание онкологами улучшения общей выживаемости и снижение риска смерти пациенток, которым показано лечение фулвестрантом, что достоверно показано в соответствующих клинических исследованиях фулвестранта (500 мг). **мРМЖ - метастатический рак молочной железы.

1. Руководство NCCN CLSA (версия 2.2020 от 5 февраля 2020); режим доступа, 26.02.2020: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; 2. Фулвестрант - единственный препарат класса конкурентных антагонистов рецепторов эстрогенов; Wakeling AE et al. Cancer Res. 1991;51:3867-3873; 3. Wakeling AE. Endocr-Relat Cancer 2000; 7: 17-28. 4. Регистрационное удостоверение: DV/X 05604/01/19.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ОГЛАВЛЕНИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Камышов С.В., Ниёзова Ш.Х.

Паллиативная химиотерапия при распространенном раке толстой кишки: систематический обзор и метаанализ5

Полатова Д.Ш., Давлетов Р.Р., Исламов У.Ф., Абдикаримов Х.Г., Урунбаев Ж.Д., Савкин А.В., Султонов Б.Б., Шарипов М.М., Орифжонова Г.П.

Предварительные результаты хирургического лечения больных с опухолевым поражением дистального отдела лучевой кости 12

Джураев М.Д., Меликулов А.Х., Уразов Н.С., Улмасов Ф.Г., Орипова О.О.

Результаты расширенной, комбинированной гастрэктомии при прорастании опухоли в хвост поджелудочной железы 16

Мустафаев Т.К.

Наш опыт лечения местнораспространенной формы нефробластомы у детей20

Мадалиев А.А., Наврузов С.Н., Нишанов Д.А., Алиева Д.А., Кулмиев Э.Э.

Вопросы ранней морфологической диагностики колоректального рака на фоне язвенного колита23

Фазылов А.А., Берёзкина А. И.

Возможности комплексной ультразвуковой диагностики рака молочной железы на ранних стадиях28

Хакимова Г.Г., Хакимов Г.А.

Влияние опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов на выживаемость у больных раком желудка36

Ортикова Х.У., Джураев М.Д.

Значение клеточного иммунного ответа для раннего прогнозирования рецидива рак шейки матки45

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Гильдиева М.С., Бойко Е.В., Садыков Р.Р., Имамов О.А., Хошимов Р.А.

Возможные преимущества флуоресцентной эндоскопии в диагностике немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря50

Бойко Е.В., Гафурова Н.Т., Худайбердиева Д.А.

Роль эластографии в диагностике рака предстательной железы57

Khashimova Zilola

Helicobacter pylori infection and its importance in the development of idiopathic thrombocytopenic purpura64

Алланазарова Б.Р., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Алимов Т.Р., Липартия М.Г.

Лимфопролиферативные заболевания в-линейного происхождения: проблемы классификации и диагностики67

Чориев Э.Б., Гафур-Ахунов М.А.

Молекулярно-биологические и молекулярно-генетические маркеры в диагностике и лечении рака желудка78

Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю., Алимов Т.Р.

Биологическая роль генетического полиморфизма р-гликопротеина в системе детоксикации канцерогенных ксенобиотиков и онкогенезе86

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Хакимова Ш.Г., Зикирходжаев А.Д., Хакимов Г.А.

Особенности хирургического лечения плоскоклеточного рака молочной железы93

ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗКамышов С.В.¹, Ниёзова Ш.Х.²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии¹, Ташкентская медицинская академия²**Цели.** Определить пользу и вред паллиативной химиотерапии у пациентов с местнораспространённым или метастатическим колоректальным раком и сравнить результаты для пожилых и молодых пациентов.**Дизайн.** Мета-анализ данных отдельных пациентов и опубликованные сводные статистические данные исследований, по которым данные отдельных пациентов не могли быть получены от исследователей.**Исследования.** Во всех рандомизированных контролируемых испытаниях сравнивали паллиативную химиотерапию с поддерживающей терапией для пациентов с распространённым колоректальным раком, которые были идентифицированы с помощью компьютерного и ручного поиска литературы, сканирования ссылок и общения с исследователями.**Основные результаты измерений.** Выживаемость, прогрессирование заболевания, качество жизни и токсичность.

Критериям включения соответствовали результаты 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1365 пациентов. Мета-анализ семи исследований, в которых были представлены данные отдельных пациентов (866 пациентов), показал, что паллиативная химиотерапия была связана с 35% снижением риска смерти (95% доверительный интервал с 24% до 44%). Это означает абсолютное улучшение выживаемости на 16% как через шесть, так и через 12 месяцев, а медиана выживаемости составляет 3,7 месяца. Возрастных различий в эффективности химиотерапии не было, но пожилые пациенты были недостаточно представлены в исследованиях. Общее качество данных относительно токсичности лечения, контроля симптомов и качества жизни было низким.

Выводы. Химиотерапия эффективна для продления времени до прогрессирования заболевания и выживания у пациентов с распространённым колоректальным раком. Преимущество выживаемости может быть недооценено в этом анализе, поскольку некоторые пациенты из контрольных групп получали химиотерапию.**Ключевые слова:** химиотерапия, мета-анализ, рак толстой кишки.**МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН ВА МЕТАСТАТИК КОЛОРЕКТАЛ САРАТОНДА ПАЛЛИАТИВ ХИМИОТЕРАПИЯ: ТИЗИМЛИ ТАҲЛИЛ ВА МЕТААНАЛИЗ****Мақсад.** Маҳаллий тарқалган ва метастатик колоректал саратон билан касалланган беморларда паллиатив химиотерапияни афзалликлар ва зарарли томонларини аниқлаш, катта ёшдаги ва ёш беморларда натижаларни солиштириш.**Дизайн.** Маҳаллий тарқалган ва метастатик колоректал саратон билан касалланган беморларда, тадқиқотчилар томонидан эълон қилинган статистик маълумотларни олиш имкони бўлмаган беморларнинг индивидуал маълумотларини мета-таҳлил қилинади.**Тадқиқот.** Компьютерлаштириш орқали идентификация қилинган, ёзма адабиётлардан, ссылкарни сканерлаш орқали барча рандомизацияланган маҳаллий тарқалган колоректал саратон билан касалланган беморларда паллиатив химиотерапия билан ҳамроҳ терапия солиштирилди.**Тадқиқотнинг асосий натижалар.** Беморларни яшовчанлиги, касаллик прогрессияси, ҳаёт сифати ва токсиклиги.

Тадқиқотга умумий ҳисобда 13 турдаги рандомизациядаги мезонларга жавоб берадиган 1365 нафар пациент киритилган. Беморларнинг индивидуал маълумотлари (866 та бемор) етти тадқиқотда мета таҳлилни қўллаш натижасида паллиатив химиотерапияни жорий қилиш орқали ўлим хавфини 35%га пасайиши билан боғлиқлиги аниқланди (95% ишонч оралиғи 24%дан 44%гача). Бу олти ва 12 ой яшовчанликни 16%гача, ўртача яшовчанликни 3,7 ойгача яхшиланиши билан ифодаланган. Химиотерапия самарадорлигининг ёшга боғлиқлиги кузатилмаган, бироқ ёши катта беморларда бу кўрсаткичлар намоён этилмади. Умумий ҳисобдаги маълумотлар, яъни даволашнинг токсиклиги, ҳаёт сифати ва симптомлари назорат кўрсаткичларига нисбатан кам аниқланган.

Хулоса: оғир шаклдаги колоректал саратонга чалинган беморларга химиотерапияни қўллаш касаллик прогрессияси ва яшовчанлигида самарали бўлади. Назарат гуруҳидаги баъзи беморлар химиотерапия қабул қилгани сабабли ушбу таҳлилда яшовчанлик етарли даражада баҳоланмади.**Калит сўзлар:** химиотерапия, мета-таҳлил, йўғон ичак саратони.**PALLIATIVE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED COLON CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS****Objectives.** To determine the benefits and harms of palliative chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer and compare the results for elderly and young patients.

Design. A meta-analysis of individual patient data and published summary statistics from trials for which individual patient data could not be obtained from researchers.

Studies. All randomized controlled trials compared palliative chemotherapy with supportive therapy for patients with advanced colorectal cancer who were identified by computerized and manual literature searches, link scans, and communication with researchers.

Key measurement results Survival, disease progression, quality of life and toxicity.

The results of 13 randomized controlled trials, including a total of 1365 patients, met the inclusion criteria. A meta-analysis of seven studies reporting individual patient data (866 patients) showed that palliative chemotherapy was associated with a 35% reduction in the risk of death (95% confidence interval from 24% to 44%). This translates into an absolute 16% improvement in survival after both six and 12 months and a median survival of 3.7 months. There were no age-related differences in the effectiveness of chemotherapy, but elderly patients were underrepresented in the studies. The overall quality of data regarding treatment toxicity, symptom control, and quality of life was poor.

Conclusions. Chemotherapy is effective in prolonging the time until disease progression and survival in patients with advanced colorectal cancer. The benefit of survival may be underestimated in this analysis, as some patients in the control groups received chemotherapy.

Key words: chemotherapy, meta-analysis, colon cancer.

Введение. Рак ободочной и прямой кишки является причиной 15 000 смертей в год в Англии и Уэльсе и является второй по частоте причиной смерти от рака¹². Первичным лечением является хирургическая резекция, но более половины всех пациентов в конечном итоге умрут от метастатической болезни³. Хотя скорость прогрессирования запущенного колоректального рака является переменной, у пациентов средняя выживаемость составляет всего 6-9 месяцев после постановки диагноза метастатического заболевания, в течение которого у них могут развиваться различные физические и психологические симптомы, которые ухудшают их качество жизни и часто ускоряют поступление в больницу⁴.

Цель химиотерапии у пациентов с распространенным колоректальным раком заключается в том, чтобы продлить выживаемость, контролировать симптомы и поддерживать или улучшать качество жизни. Не существует общепринятого стандартного лечения или пути введения, и продолжительность лечения варьируется в широких пределах⁵. Химиотерапия может проводиться системно, перорально или внутривенно, либо путем инфузии печени. Инфузия печени используется потому, что печень часто является первым местом метастатического заболевания у пациентов с колоректальным раком и может быть единственным местом распространения у 30-40% пациентов с запущенным заболеванием⁶.

В настоящее время паллиативная химиотерапия предлагается все большему числу пациентов с запущенным колоректальным раком⁴. Мы провели этот обзор, чтобы оценить доказательства того, что химиотерапия полезна при этом заболевании.

Методы. Критерии отбора исследований. Мы включили рандомизированные контролируемые исследования, в которых

сравнивали паллиативную химиотерапию с поддерживающей терапией или без химиотерапии у пациентов с местно-распространенным (неоперабельным) или метастатическим колоректальным раком. Пациенты, возможно, получали предшествующую химиотерапию в качестве вспомогательного лечения после операции или от метастатического заболевания. Паллиативная химиотерапия включала любой отдельный препарат или режим комбинации, назначенный любым путем или графиком. Поддерживающее лечение было определено как что-либо кроме химиотерапии и включало контроль симптомов с помощью местной лучевой терапии, паллиативной хирургии, облегчения боли, переливания крови и социальной или психологической поддержки. Мы не исключали исследования, в которых часть контрольной группы впоследствии получала химиотерапию.

Стратегия поиска. Мы искали следующие электронные базы данных для приемлемых испытаний до июля 1998 года: Кокрановский регистр контролируемых испытаний, Medline, Embase, CancerLit, CINAHL, Healthstar, Индекс научного цитирования, Edina Biosis, Pascal и Индекс к научно-техническим материалам. Подробная информация о текущих или недавно завершенных испытаниях запрашивалась из нескольких источников, включая: Координационный комитет по реестру исследований рака, национальный регистр исследований и запрос данных врача. Мы также отсканировали справочные списки обзорных статей и всех выявленных первичных исследований, связались с авторами приемлемых исследований и вручную провели поиск последних тезисов конференции, чтобы определить дальнейшие приемлемые испытания.

Процедуры проверки. Все исследования оценивались по критериям включения неза-

висимо двумя рецензентами, которые также извлекли данные о методах исследования, участниках, вмешательствах и результатах всех приемлемых исследований. Любые различия были решены путем обсуждения. Достоверность оценивалась с точки зрения метода рандомизации, сокрытия выделения от участников исследования, частоты абстиненции пациентов и того, был ли анализ выполнен намерением лечить⁷. Исследователи из всех приемлемых испытаний были приглашены для предоставления данных отдельных пациентов из своего исследования вместе с деталями дизайна и проведения исследования.

Основными результатами, определенными в протоколе для этого обзора, были выживаемость, прогрессирование заболевания, токсичность лечения, качество жизни или ослабление симптомов, а также экономическая эффективность.

Статистические методы. Мы проанализировали данные отдельных пациентов, используя программу «Кривая выживаемости и график соотношения рисков (SCHARP)» (разработанную Отделом клинических исследований Совета медицинских исследований и Институтом Марио Негри, Милан). Анализы выживаемости были стратифицированы с помощью испытаний, а ожидаемое число событий и дисперсия по логарифмическому значению использовались для расчета коэффициентов опасности для отдельных испытаний и объединялись во всех испытаниях. Абсолютные эффекты лечения через шесть месяцев и 12 месяцев были получены из простых (не стратифицированных) кривых Каплана-Мейера.⁸ Был проведен анализ подгруппы, чтобы определить, отличаются ли результаты в зависимости от возрастной группы. Мы также провели метаанализ, объединяющий анализ данных отдельных пациентов и опубликованную сводную статистику (если таковая имеется) из других испытаний с использованием Metaview 4.0 (Update Software, Oxford). Объединенная оценка эффектов в заранее определенные моменты времени была произведена методом Мантеля-Хензеля (фиксированный эффект) с результатами, представленными как относительные риски. Анализ данных отдельных пациентов, вероятно, даст наиболее достоверную оценку эффекта химиотерапии, но добавление сводных статистических данных из других исследований увеличивает эффективность анализа.

Испытания были сгруппированы в зависимости от того, проводилась ли химиотерапия регионально или системно. χ^2 теста на гете-

рогенность использовались для тестирования общей статистической гетерогенности во всех исследованиях и для взаимодействия между подгруппами региональной и системной химиотерапии. Когда общие результаты были значительными, число, необходимое для лечения, чтобы иметь еще одного живого человека, рассчитывали путем объединения общего снижения относительного риска с помощью комбинированного мета-анализа с оценкой риска смерти в контрольных группах испытаний.

Данные о токсичности химиотерапии и качестве жизни были сведены в таблицу, но не были количественно объединены из-за значительных различий в методе и сроках оценок.

Результаты.

Описание исследований.

Тринадцать исследований, опубликованных в период с 1983 по 1998 год, соответствовали критериям включения (подробности см. На веб-сайте BMJ). Два исследования включали пациентов с другими опухолями пищеварительного тракта в дополнение к колоректальному раку^{9,10}. В одном исследовании был указан верхний возрастной предел 70 лет, в 11 семи исследованиях был установлен верхний возрастной предел 75 лет,^{9,12-17} и одно исследование проводилось исключительно у пациентов в возрасте 70 лет или старше¹⁰.

Исследования печеночной инфузионной химиотерапии были включены только пациенты с неоперабельными печени метастазами, основной опухоли были иссечены, в то время как исследования системной химиотерапии также были включены пациенты с неоперабельной локально заболеванием и внепеченочных метастазов. Одно исследование проводилось исключительно на пациентах, которые были бессимптомными при входе в исследование¹⁵, тогда как все другие исследования, по-видимому, включали как симптоматических, так и бессимптомных пациентов, хотя это часто не указывается явно.

Семь испытаний оценивали ценность внутривенной химиотерапии^{9,10,14,15,17-19}, одно исследование оценивали пероральную химиотерапию²⁰, и пять испытаний оценивали регионарную химиотерапию, проводимую через воротную вену или печеночную артерию с или без какой-либо попытки нарушить печеночный кровоток^{11-13,16,21}. Ни в одном из двух исследований не использовалась одна и та же комбинация или схема лечения, хотя в девяти исследованиях использовался режим химиотерапии на основе 5-фторурацила^{9-15,18,19}. Химиотерапия назначалась либо на определенный период (обычно шесть месяцев), либо непрерывно

до прогрессирования заболевания. Вспомогательные вмешательства редко описывались подробно, но включали локальную лучевую терапию, анальгезию, кортикостероиды, антибиотики, переливание крови, нутритивную поддержку, психологическую поддержку и другое симптоматическое лечение. В некоторых испытаниях цитотоксические препараты могли назначаться пациентам в группе поддерживающего ухода при определенных условиях (например, если поддерживающая помощь не достигала паллиации или когда у пациента появились симптомы)^{9,15} или по усмотрению лечащего врача^{16, 17, 21}.

Мы смогли подтвердить, что распределение в группу лечения было действительно случайным, и сокрытие было адекватным в 10 из испытаний^{9, 11-17, 20, 21}. В остальных трех методах распределения не было описано, и мы не смогли получить эту информацию от следователей^{10, 18, 19}. В четырех исследованиях опубликованные анализы не проводились с целью лечения^{11,12,14,18}, с исключением 10% пациентов после рандомизации. Индивидуальные данные пациента были получены из семи исследований^{9,12,13,15-17,21}. Эти исследования представляют 866 из 1365 рандомизированных пациентов (63%).

Выживание.

Результаты мета-анализа данных отдельных пациентов показывают, что пациенты в группе лечения имели значительно сниженный риск смерти (отношение рисков 0,65 (95% доверительный интервал от 0,56 до 0,76); Абсолютная разница в выживаемости составила 16% через шесть месяцев (79% против 63%), а также через 12 месяцев (50% против 34%). Не было никаких доказательств грубой статистической гетерогенности в подгруппах региональной и системной химиотерапии или во всех исследованиях ($\chi^2 = 5,233$, $df = 6$; $P = 0,514$). Медиана выживаемости составила 8,0 месяца в контрольной группе и 11,7 месяца в группе химиотерапии.

Исследование Каннингема и его коллег¹⁷ рассматривалось отдельно в анализе чувствительности результатов выживания. Это исследование отличалось от других тем, что в нем оценивался режим химиотерапии второй линии. Поскольку это было также крупнейшее исследование, любые различия могли оказать чрезмерное влияние на наши результаты. Различия в выживаемости между химиотерапевтической и контрольной группами оставались значительными, даже если результаты этого исследования были исключены (отношение рисков 0,69 (0,58 до 0,82)).

Аналогичные результаты были получены в комбинированном анализе, когда были включены опубликованные данные из оставшихся испытаний^{11,14,18-20}. Тем не менее, значительная статистическая неоднородность, в основном в рамках системных испытаний химиотерапии, была очевидна в этом анализе ($\chi^2 = 28,90$, $df = 11$; $P < 0,0001$ через шесть месяцев). Лечение паллиативной химиотерапией сопровождалось значительным снижением риска смерти через шесть месяцев (относительный риск 0,67 (от 0,56 до 0,79)), через 12 месяцев (от 0,80 (от 0,73 до 0,88)), 18 месяцев (от 0,88 (0,82 до 0,95)) и 24 месяца (0,92 (0,88 до 0,97)) после рандомизации. Эти цифры соответствуют абсолютному снижению риска на 12,5% (95% доверительный интервал от 7,7% до 17,5%), 12,9% (от 7,6% до 18,1%), 9,2% (от 4,2% до 14,1%) и 6,4% (от 2,1% до 10,7%). %) соответственно. Исходя из этих данных, число, необходимое для лечения, чтобы предотвратить одну дополнительную смерть через шесть и 12 месяцев, составляет 8 (95% доверительный интервал от 7 до 9 через шесть месяцев и от 6 до 9 через 12 месяцев).

Прогрессирование заболевания.

Только три исследования предоставили индивидуальные данные пациентов о прогрессировании опухоли (482 пациента и 324 случая прогрессирования опухоли)^{9,15,17}. Пациенты в группе лечения имели значительно сниженный риск прогрессирования (отношение рисков 0,51 (0,40 до 0,64)). Абсолютная разница в прогрессии составила 25% (61% *против* 36%) через шесть месяцев, а также через 12 месяцев (41% *против* 16%). Мы не нашли никаких доказательств статистической неоднородности между испытаниями ($\chi^2 = 0,03$, $df = 2$, $P = 0,985$). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 4,0 месяца в контрольной группе и 10,0 месяцев в группе химиотерапии.

Аналогичные результаты были также замечены в комбинированном анализе прогрессирования опухоли, который включал в себя опубликованную сводную статистику из еще трех исследований через шесть месяцев^{11, 18, 20} и 12 месяцев^{11,18,21}. Химиотерапия была связана с уменьшением риска развития опухоли через шесть месяцев (относительный риск 0,68 (от 0,58 до 0,80)) и 12 месяцев (относительный риск 0,81 (от 0,73 до 0,89)).

Возрастные различия в эффектах лечения.

Очень мало пациентов в возрасте 75 лет и старше были включены в испытания, из которых мы получили индивидуальные данные

пациентов (2,5%). Чтобы дать анализу наибольшую силу, мы исследовали три группы примерно одинакового размера (<50 лет, 50-64 года и > 65 лет). Мы не обнаружили никакой связи между возрастом и влиянием лечения на выживаемость (χ^2 для взаимодействия = 5,039, $df = 2$, $P = 0,08$; χ^2 для тренда = 0,905, $P = 0,341$). Аналогично, при анализе времени до прогрессирования не было выявлено никакой связи между возрастом и силой эффекта лечения.

Токсичность лечения.

Данные о токсичности химиотерапии были опубликованы для 10 из 13 исследований. Только четыре степени токсичности в соответствии со стандартизированной валидированной шкалой (например, общие критерии токсичности Национального института рака), и только в одном исследовании была представлена частота случаев как для лечения, так и для контрольной группы¹⁷. В этом исследовании значительно больше пациентов в группе лечения испытывали серьезные неблагоприятные события (79% против 67% класса 3 или 4 по критериям общетоксических Национального института рака). Не было информации о распределении токсичности лечения в зависимости от возрастной группы или о том, были ли дозы обычно снижены для пациентов пожилого возраста в этих исследованиях. Различия в лекарствах и отсутствие объективных стандартизированных данных означали, что мы не смогли составить содержательное резюме токсичности, связанной с лечением.

Качество жизни.

Многие из испытаний в этом анализе были проведены до того, как стали доступны проверенные инструменты качества жизни, специфичные для пациентов с раком. Шесть испытаний предоставили информацию о качестве жизни^{9 14 16 17 20 22}. Все использовали разные инструменты оценки, многие из которых не были специфичны для рака или валидированы для пациентов с запущенным раком. В трех исследованиях были получены лучшие результаты в группе химиотерапии^{9,17,22} в двух исследованиях не было выявлено существенных различий между группами лечения и контроля^{14, 16} и в одном исследовании, в котором химиотерапия была неэффективной, качество жизни было хуже в группе лечения²⁰. Во многих исследованиях не было предоставлено информации о том, кто прошел инструктаж по качеству жизни и сколько помощи оказали лица, осуществляющие уход, и медицинские работники. Во многих исследованиях неясно, продолжались ли оценки качества жизни после прекращения

лечения.

Экономическая эффективность.

Имеющиеся данные не были достаточно-го количества или качества, чтобы позволить нам оценить экономическое влияние паллиативной химиотерапии с помощью вторичного экономического моделирования.

Обсуждение.

Хотя колоректальный рак является основной причиной заболеваемости и смертности, только 1365 пациентов были включены в рандомизированные исследования, сравнивающие химиотерапию с поддерживающей терапией. Испытания являются гетерогенными с точки зрения популяции пациентов, вмешательств и рассматриваемой контрольной группы. Таким образом, объединенные результаты этих исследований представляют собой обобщенную оценку эффективности химиотерапии. Кроме того, часть пациентов в контрольной группе некоторых исследований получали химиотерапию, поэтому эти исследования могут недооценивать различия в выживаемости, прогрессировании заболевания, токсичности и качестве жизни.

Результаты нашего метаанализа с использованием отдельных данных о пациентах и в сочетании с опубликованной сводной статистикой из других исследований в целом схожи. Они показывают, что для пациентов с запущенным колоректальным раком лечение химиотерапией скромно продлевает время до прогрессирования опухоли и выживание. Хотя можно ожидать, что преимущества химиотерапии будут снижаться у пациентов, которые ранее проходили химиотерапию, результаты самого крупного одиночного исследования¹⁷, в котором все пациенты получали предшествующую химиотерапию, согласуются с общими результатами мета-анализа. В большинстве исследований не проводилось различий между пациентами с симптоматическим и бессимптомным заболеванием при входе в исследование, и поэтому невозможно оценить преимущества для каждой из этих подгрупп.

Преимущества химиотерапии должны быть сопоставлены с токсичностью лечения и влиянием на качество жизни, и эти результаты неадекватно учитывались в большинстве испытаний. Оценка токсичности, связанной с лечением, имеет основополагающее значение для определения приемлемости химиотерапии в качестве паллиативного лечения, однако во многих исследованиях сообщалось о незначительных или нулевых данных о токсичности, и только в четырех использовались проверенные шкалы оценки для классифика-

ции степени тяжести токсичности. Только в одном исследовании сравнивались данные о токсичности в группах лечения и контроля¹⁷. Это сравнение важно, так как некоторые симптомы могут быть связаны с основным заболеванием, а не с химиотерапией. Поддержание или улучшение качества жизни является одной из важнейших целей паллиативного химиотерапевтического лечения. Несмотря на это, в семи из тринадцати испытаний не сообщалось о какой-либо оценке качества жизни. Даже если были включены показатели качества жизни, разнообразие инструментов оценки, используемых в разные периоды, означает, что, вероятно, в каждом исследовании оценивались различные аспекты качества жизни, и это делает невозможным любое прямое сравнение. Распределение лечения не было замаскировано от участников, и поэтому ожидание пользы или восприятия неоптимального лечения могло повлиять на оценки качества жизни.

Колоректальный рак преимущественно поражает пожилых людей, и более половины всех случаев смерти приходится на людей старше 75 лет²³. Однако в этих исследованиях пожилые пациенты были недостаточно представлены, так как большинство из них устанавливали верхний возрастной предел

для набора субъектов^{9,11-17}. Химиотерапия, по-видимому, одинаково эффективна в самой пожилой группе пациентов, как и в более молодых пациентах, но включенные пожилые пациенты, вероятно, выбраны высоко и поэтому не характерны для пациентов этой возрастной группы. Одно исследование было проведено исключительно у пациентов в возрасте 70 лет и старше, у¹⁰, но только у половины пациентов в этом исследовании был колоректальный рак, и невозможно определить исход этой подгруппы пациентов из опубликованного реферата.

Хотя химиотерапия может продлить жизнь пациентам с распространенным колоректальным раком, медиана выживаемости остается короткой. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить паллиативную пользу химиотерапии. Это исследование должно использовать стандартизированные, проверенные инструменты для изучения токсичности, контроля симптомов и качества жизни, как во время, так и после завершения лечения. Будущие испытания не должны устанавливать верхних возрастных ограничений, и следует учитывать стратификацию пациентов по возрасту при поступлении в исследование, чтобы определить, различаются ли результаты лечения в разных возрастных группах.

Литература.

1. Office for National Statistics. Cancer statistics registrations: England and Wales, 1992. London: Stationery Office, 1998.
2. Office for National Statistics. Mortality statistics: cause, England and Wales 1997. London: Stationery Office, 1997.
3. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur J Cancer* 1993; 29A:2077-9.
4. Seymour MT, Stenning SP, Cassidy J. Attitudes and practice in the management of metastatic colorectal cancer in Britain. Colorectal Cancer Working Party of the UK Medical Research Council. *Clin Oncol* 1997; 9:248-51.
5. Wils J, Sahmoud T, Sobrero A, Bleiberg H, Ahmedzai S, Blazeby J, et al. Evaluation of clinical efficacy of new medical treatments in advanced colorectal cancer. Results of a workshop organized by the EORTC GITCCG. *Tumori* 1998; 84:335-47.
6. tk;4Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M. Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150:195-203.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
8. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Ass* 1958; 53:479-86.
9. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyren O, Pahlman L, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6:267-74.
10. Beretta G, Bollina R, Cozzi C, Morabito A. Should we consider the weekly chemotherapy with fluorouracil + racemic folic acid a standard treatment for advanced/metastatic carcinoma of the digestive tract in elderly patients? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A920.
11. Gerard A, Buyse M, Pector JC, Bleiberg H, Arnaud JP, Willems G, et al. Hepatic artery ligation with and without portal infusion of 5-FU. A randomized study in patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. The EORTC Gastrointestinal Cancer Cooperative Group (GI group). *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:289-94.
12. Hafstrom L, Engaras B, Holmberg SB, Gustavsson B, Jonsson P, Linder P, et al. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery occlusion, intraportal 5-fluorouracil infusion, and oral allopurinol. *Cancer* 1994; 74:2749-56.
13. Hunt TM, Flowerdew AD, Birch SJ, Williams JD, Mullee MA, Taylor I. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990; 77:779-82.

14. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306:752-5.
15. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:904-11.
16. 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; 344:1255-60.
17. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJA, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1413-8.
18. Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. Chemotherapy after palliative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71:283-6.
19. Chisholm E, Malhotra A, Giles GR. Quadruple chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Clin Oncol* 1983; 9:185-6.
20. Smyth JF, Hardcastle JD, Denton G, Alderson D, Grace RH, Mansi JL, et al. Two phase III trials of tauromustine (TCNU) in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6:948-9.
21. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, 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; 10:1112-8.
22. Glimelius B, Graf W, Hoffman K, Pahlman L, Sjoden PO, Wennberg A. General condition of asymptomatic patients with advanced colorectal cancer receiving palliative chemotherapy. A longitudinal study. *Acta Oncol* 1992; 31:645-51.
23. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. *CA Cancer J Clin* 1990; 40:9-26.

УДК: 616.717.5 – 006.6.34 – 089

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ

Полатова Д.Ш.¹, Давлетов Р.Р.¹, Исламов У.Ф.¹, Абдикаримов Х.Г.¹, Урунбаев Ж.Д.², Савкин А.В.¹, Султонов Б.Б.¹, Шарипов М.М.¹, Орифжонова Г.П.³.
(РСНПМЦОиР¹, Сырдарьинский филиал РСНПМЦОиР²МЗ РУз., ТМА³)

Цель исследования. Представить предварительные результаты эндопротезирования лучезапястного сустава при опухолях дистального отдела лучевой кости.

Материал и методы. Наше сообщение основывается на результатах лечения 8 больных с опухолями дистального отдела лучевой кости. Из 8 больных мужчин было – 3 (37,5%), женщин – 5 (62,5%). Возраст колебался от 18 до 54 лет, в среднем составил – 36 лет. У 8 больных опухоль локализовалась в дистальном отделе лучевой кости. Поражение эпиметафизарного отдела у 5 (52,5%) больных и метадиафизарного отдела 3 (37,5%). Длина протяженности резекции составил 5 - 10 см.

При гистологическом исследовании у 5 (62,5%) больных выявлена гигантоклеточная опухоль, у 1 (12,5%) – остеосаркома, у 2 (25%) – злокачественная гигантоклеточная опухоль. При этом из 8 больных у 6 (80%) операция выполнена по поводу первичной и у 2 (20%) – рецидивной опухоли. Больные прослежены от 1 до 2 лет.

Сотрудниками отделения опорно – двигательного аппарата РСНПМЦ РУз в 2017 году разработан эндопротез для замещения дефектов дистального отдела предплечья. Все эндопротезы изготовлены индивидуально с учетом протяженности поражения кости.

Результаты. В сроки наблюдения составили до 2 лет, из 8 больных у 1 (12,5%) отмечена нестабильность эндопротеза и у 1 (12,5%) отмечен рецидив опухоли. Метастазирование не наблюдалось.

Закключение. Таким образом, при опухолевом поражении дистального отдела лучевой кости с наличием мягкотканого компонента и истончение кортикального слоя кости, при переходе опухоли на суставную поверхность кости, методом выбора хирургического лечения является сегментарная резекция с замещением дефекта эндопротезом. Разработанный эндопротез лучезапястного сустава позволяет провести органосохраняющее хирургическое лечение у больных с опухолями дистального отдела лучевой кости.

Ключевые слова: сегментарная резекция, эндопротез, замещение дефекта.

БИЛАК СУЯГИНИНГ ДИСТАЛ ҚИСМИ ЎСМАЛАРИНИ ЖАРРОХЛИК ЙЎЛИ БИЛАН ДАВОЛАШНИНГ ДАСТЛАБКИ НАТИЖАЛАРИ

Мақсад. Билак суяги дистал қисми ўсмалари учун билак – кафт бўғимиини эндопротезлашнинг дастлабки натижаларини тақдим этиш.

Материаллар ва методлар. Бизнинг хисоботимиз билак суяги дистал қисми ўсмалари бўлган 8 та беморни даволаш натижаларига асосланган. Шулардан, эркалар - 3 та (37,5%), аёллар – 5 та (62,5%). Беморларнинг ёши 18 дан 54 ёшгача, ўртача - 36 ёш. 8 та беморда ўсма билак суяги дистал қисмида жойлашган. Ўсма 5 та (52,5%) беморда билак суягининг дистал эпиметафизда ва 3 та (37,5%) беморда метадиафизда жойлашган. Резекциянинг узунлиги 5-10 см. Морфологик жиҳатдан 5 тасида (62,5%) гигант хужайрали ўсма, 1 та (12,5%) остеосаркома, 2 та (25%) эса ҳавфли гигант хужайрали ўсма бўлган. Шу билан бирга, операция қилинган 8 та бемордан 6 тасида (80%) бирламчи ўсма ва 2 тасида (20%) рецидив ўсма бўлган. Беморларни 1 йилдан 2 йилгача кузатилди.

2017 йилда РИОваРИАТМнинг таянч – ҳаракат тизими ўсмалари жаррохлик бўлими ходимлар билак суяги дистал қисми нуқсонларини алмаштириш учун эндопротезни ишлаб чиқдилар. Барча эндопротезлар индивидуал холда суяк зарарланиш узунлигини хисобга олиб ишлаб чиқилди.

Натижалар. Кузатиш даври 2 йилгача бўлиб, 8 беморнинг 1 (12,5%) тасида эндопротез ностабиллиги ва 1 (12,5%) та беморда ўсма қайталаниши кузатилди. Метастазлар кузатилмади.

Хулоса. Билак суяги дистал қисми ўсмаларида муқобил жаррохлик даволаш усули нуқсони сегментар резекцияси ва уни эндопротез билан алмаштириш хисобланади. Яратилган эндопротез билак суяги дистал қисми ўсмаларида билак–кафт бўғимиини аъзо сақловчи жаррохлик амалиётларини ўтказишга имкон беради.

Калит сўзлар: эндопротез, сегментар резекция, нуқсонларни алмаштириш.

PRELIMINARY RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH TUMOR LESION THE DISTAL PART OF THE RADIAL BONE

Objective. To present preliminary results of endoprosthetics of the wrist joint for tumors of the distal radius.

Material and methods. Our report is based on the results of treatment of 8 patients with tumors of the distal radius. There are: men - 3 (37.5%), women - 5 (62.5%). Age from 18 to 54 years old, on average - 36 years old. The tumor was localized in the distal radius of 8 patients. The defect was localized of the epimetaphyseal region in 5 (52.5%) patients and metadiaphyseal region in 3 (37.5%). The length of the resection was 5-10 cm. Morphologically, 5 (62.5%) had a giant cell tumor, 1 (12.5%) had an osteosarcoma, and 2 (25%) had a malignant giant cell tumor. At the same time, out of 8 patients, 6 (80%) had surgery for a primary tumor and 2 (20%) for a recurrent tumor. The patients were followed from 1 to 2 years.

In 2017, the co-workers of the department of the musculoskeletal system of the RSSPMCoOaR RUz developed an endoprosthesis to replace defects in the distal forearm. All endoprostheses are made individually, taking into account the extent of the bone lesion.

Results. The follow-up period was up to 2 years, out of 8 patients, 1 (12.5%) had endoprosthesis instability and 1 (12.5%) had tumor recurrence. No metastasis was observed.

Conclusion. In tumor lesions of the distal radius, the method of choice for surgical treatment is segmental resection with replacement of the defect with an endoprosthesis. The developed endoprosthesis of the wrist joint allows for organ-preserving surgical treatment.

Key words: endoprosthesis, segmental resection, defect replacement.

Введение. Первичные злокачественные опухоли кости встречаются относительно редко и составляют не более 2% всей онкологической патологии. По данным официальной статистики, в Российской Федерации показатель заболеваемости саркомами костей в 2013 г. составил 0,9 на 100 000 населения в год, при этом максимальное число заболевших отмечено среди лиц социально активного возраста (15-25 лет) [2, 4].

Наиболее часто первичные опухоли костей локализируются в костях, формирующих коленный и тазобедренный суставы, а также в проксимальном отделе плечевой кости. Опухолевое поражение дистальных, околосуставных отделов костей предплечья и голени, прилежащих к области лучезапястного и голеностопного суставов диагностируется редко. В связи с чем опыт хирургического лечения этой категории больных ограничен несколькими специализированными клиниками [6, 7, 9]. Сложное анатомическое строение голеностопного и лучезапястного суставов, часто небольшой диаметр костномозгового канала костей предплечья и дефицит мягких тканей в этих анатомических областях определяют сложность выполнения органосохраняющих и реконструктивных операций при локализации опухоли в дистальных отделах малоберцовой, большеберцовой, лучевой и локтевой костей. До 80-х годов прошлого столетия ампутация оставалась одним из основных методов лечения этих больных [1, 3, 5]. Разработка и совершенствование методик органосохраняющих операций у этих пациентов является актуальной проблемой современной онкоортопедии. Внедрение в онкоортопедию методики эндопротезирования костей и суставов позволило не только расширить показания проведения органосохраняющих операций больным при опухолях дистальных отделов костей предплечья и голени, но и значительно улучшить функциональные результаты лечения и качества жизни этих пациентов. В отечественной и зарубежной литературе количество публикаций, посвященных данной тематике, ограничено. Они преимущественно представлены описанием клинических случаев или краткими

сообщениями [8, 10, 11].

В настоящем исследовании представлен наш опыт эндопротезирования лучезапястного сустава у пациентов с опухолевым поражением дистального отдела лучевой кости.

Цель: представить предварительные результаты эндопротезирования лучезапястного сустава при опухолях дистального отдела лучевой кости.

Материал и методы. В хирургическом отделении опухолей опорно-двигательного аппарата РСНПМЦО МЗ РУз с 2018 по 2019 гг. 8 больным с опухолевым поражением дистального отдела лучевой кости было выполнено оперативное вмешательство в объеме - сегментарная резекция дистального отдела лучевой кости с замещением дефекта металлическим эндопротезом. Из 8 больных мужчин было 3 (37,5%), а женщин 5 (62,5%). Возраст колебался от 18 до 54 лет, в среднем составил 36 лет. У 8 больных опухоль локализовалась в дистальном отделе лучевой кости. У 5 (62,5%) больных отмечено поражение эпиметафизарного отдела и у 3 (37,5%) метадиафизарного отдела лучевой кости. Протяженность поражения 5 - 10 см.

При гистологическом исследовании у 5 (62,5%) больных выявлена гигантоклеточная опухоль, у 1 (12,5%) – остеосаркома и у 2 (25%) – злокачественная гигантоклеточная опухоль. При этом из 8 больных у 6 (80%) операция выполнена по поводу первичной и у 2 (20%) – рецидивной опухоли. Больные находились под наблюдением от 1 до 2 лет.

Изучение рентгенограмм и операционного материала показало, что у более 70% пациентов было отмечено полное разрушение и деструкция костной ткани или переход опухоли на суставную поверхность кости. Наличие внекостного мягкотканного компонента было обнаружено у 50% больных.

В отделение опухолей опорно-двигательного аппарата РСНПМЦ МЗ РУз в 2017 году разработан эндопротез для замещения дефекта дистального отдела предплечья. Все эндопротезы изготовлены индивидуально с учетом протяженности поражения кости.

В связи с истончением кортикального слоя,

поражение суставной поверхности дистальной части лучевой кости и лизиса костной ткани отмечено у 7 (87,5%) пациентов, и у 1 (12,5 %) была угроза патологического перелома. Нами использовался эндопротез собственного изготовления. Эндопротез изготовлен из металла на основе титановых сплавов, марок предусмотренных по ГОСТ 19807 – 91, в соответствии с ISO 5832/III, ISO 5832/TK 5832/11, BT 1-0, BT 1-2, BT 1-3, BT 1-4, OT 1, OT 2, OT – 3, OT – 4, разрешенных для имплантации. Эндо-

протезы изготавливались индивидуально в зависимости от планируемого до операции объема резекции, диаметра костномозгового канала и длины резецируемой кости. Длина резекции кости составила от 5 до 10 см. Получен патент на полезную модель FAP 2020 0027.

Этапы операции и показатели обследования больных до и после эндопротезирования лучезапястного сустава (Рисунки: № 1,2,3,4,5).



1. Рентгенограмма до операции



2. МСКТ до операции



3. Во время операции



4. Во время операции (после установки эндопротеза)



5. Рентгенограмма после операции

Результаты. После сохраннных оперативных вмешательств – сегментарной резекции дистального отдела лучевой кости важным моментом является изучение частоты и тяжести послеоперационных осложнений. Основными факторами в развитии осложнений являются локализация и размеры опухоли, степень распространения и вид органосохраняющей операции. За двух летний период наблюдения у 1 (12,5%) пациента выявлено осложнение в раннем послеоперационном периоде в виде нестабильности эндопротеза. В связи с этим больному проведено удаление эндопротеза, в последующем ему произведено резэндопротезирование.

Кроме того, у 1 (12,5%) больного выявлен рецидив опухоли.

80% больных в послеоперационном периоде не ощущали болевого синдрома. В зависимости от объема операции больные были активизированы на 1-2 сутки, что позволило расширить возможности самостоятельного обслуживания и продолжения специального лечения. Функциональное состояние по шкале MSTs (1986) после эндопротезирования лучезапястного сустава оценено у 90% больных. Анатомо-функциональные результаты по шкале Enneking у 5 (62,5%) больных оценены как отличные, у 2 (25%) – как хорошие и у 1 (12,5%) – удовлетворительные.

При опухолевом поражении дистального отдела лучевой кости выполнение сохраннных оперативных вмешательств в объеме сегментарной резекции с замещением дефекта металлическим эндопротезом позволяет частично или полностью купировать болевой синдром. Функциональное состояние у 7 (87,5%) больных оценено как отличное и хорошее.

Заключение. Таким образом, при опухолевом поражении дистального отдела лучевой кости с наличием мягкотканного компонента и истончением кортикального слоя кости, при переходе опухоли на суставную поверхность кости методом выбора является хирургическое лечение: сегментарная резекция кости с замещением дефекта эндопротезом. Разработанный эндопротез лучезапястного сустава позволяет провести органосохраняющее хирургическое лечение у больных с опухолями дистального отдела лучевой кости.

Полученные результаты показывают целесообразность органосохранного хирургического подхода в лечении опухолей дистального отдела лучевой кости. Данный метод позволяет восстановить опороспособность конечности и получить удовлетворительные функциональные результаты, тем самым улучшая качество жизни пациента и уменьшая количество больных с калечащими операциями.

Литература.

1. Абдикаримов Х.Г., Гафур-Ахунов М.А., Исламов У.Ф. Осложнения после эндопротезирования при опухолях длинных трубчатых костей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. -2015.-№2.-С.55
2. Алиев М.Д., Соколовский В.А., Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В., Сергеев П.С., Хестанов Д.Б. Отдаленные результаты применения мегапротезов в хирургии опухолей костей и суставов // Вестник московского онкологического общества. 2011. № 4. С. 3-4.
3. Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа; 2008.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016.
5. Краевский Н.А., Трапезников Н.Н., ред. Опухоли опорно-двигательного аппарата (Морфология, диагностика, клиника и лечение). Сборник статей. вып. 9. М.; 1984.
6. Карпенко В.Ю., Державин В.А., Бухаров А.В., Данилова Т.В., Андреев М.С. Ранние результаты реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при опухолевом поражении плечевой кости. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2015;2:25-30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-2-15-23>
7. Залуцкий И.В., ред. Реконструктивная и пластическая хирургия в клинической онкологии. Минск: Зорны верасень; 2007.
8. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Франк Г.А., Буланов А.А., Державин В.А., Шаталов А.М. Эндопротезирование при опухолевом поражении длинных костей. Российский онкологический журнал. 2009;5:11-15.
9. Shekkeris AS, Hanna SA, Sewell MD, Spiegelberg BGI, Aston WJS, Blunn GW et al. Endoprosthetic reconstruction of the distal tibia and ankle joint after resection of primary bone tumors. J Bone Joint Surg Br. 2009;91(10):1378-1382. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.91b10.22643>
10. Gutowski CJ, BASu-Mallick A, Abraham JA. Management of bone sarcoma. Surg Clin North Am. 2016;96(5):1077-1106. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.06.002>
11. Tang F, Zhou Y, Min L, Zhang WL, Shi R, Luo Y, Duan H, Tu CQ. Limb-salvage treatment of en-block resected distal femoral tumors with endoprosthesis of all-polyethylene tibial component: a 9-year follow-up study. Onco Targets Ther. 2016;9:5361-5369. <https://doi.org/10.2147/ott.s106608>

УДК:616.33-089-87

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ГАСТРЭКТОМИИ ПРИ ПРОРАСТАНИИ ОПУХОЛИ В ХВОСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫДжураев М.Д.¹, Меликулов А.Х.¹, Уразов Н.С.¹, Улмасов Ф.Г.¹, Орипова О.О.²Самаркандский филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии¹, Самаркандский государственный медицинский институт²

Актуальность. По данным литературы, местно-распространенные формы рака желудка в среднем составляют 41%, из них около 14% составляют прорастание рака желудка в дистальный отдел поджелудочной железы.

Цель исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты расширенной комбинированной гастрэктомии при прорастании опухоли в хвост поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования. Нами изучены результаты хирургического лечения рака желудка с прорастанием в хвост поджелудочной железы у 32 больных подвергшихся комбинированной гастрэктомии с дистальной гемипанкреатэктомией со спленэктомией в отделении торакоабдоминальной хирургии Самаркандского филиала РСНПМЦОиР. Пик заболевания приходится на возраст 40-70 лет. Мужчин 65,6%, женщин 34,4%. Все прооперированные больные соответствовали стадии T_{4b}N₂M₀.

Результаты. По нашим данным послеоперационные осложнения наблюдались у 6 (18,2%) больных. Из них летальность составляет 1 (3,1%). Одногодичная выживаемость составила 81,25 %, а трёхлетняя 40,4 %. Результаты пятилетней выживаемости в процессе изучения. Из них R₀ резекции выполнены у 30 (93,7%) больных, R₁ резекции у 2 (6,3%) больных.

Вывод. Комбинированная гастрэктомия с дистальной гемипанкреатэктомией со спленэктомией обеспечивает радикальность хирургического лечения при раке желудка с прорастанием в хвост поджелудочной железы, не ухудшает непосредственные результаты, и улучшает отдаленные результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированная гастрэктомия, дистальная гемипанкреатэктомия, спленэктомия, прорастание.

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ ДУМ ҚИСМИГА ЎСИБ ЎТГАН ЎСМАДА КЕНГАЙТИРИЛГАН КОМБИНИРЛАШГАН ГАСТРЭКТОМИЯ

Мувофиқлиги. Адабиётлар тахрири шуни кўрсатдики, ошқозон саратонини маҳаллий тарқалган шакли 41 % ни ташкил этди, шундан 14% ошқозон саратони меъда ости беги дистал қисмига ўсиб ўтган.

Тадқиқот мақсади. Меъда саратони меъда ости беги дум қисмига ўсиб ўтганда кенгайтирилган комбинирлашган гастрэктомиянинг қисқа ва узоқ муддатли натижаларини баҳолаш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Биз РИОваРИАТМ Самарқанд филиалининг торакоабдоминал жарроҳлик бўлимида 32 нафар даволанган меъда саратони меъда ости беги дум қисмига ўсиб ўтганда кенгайтирилган комбинирлашган гастрэктомия дистал гемипанкреатэктомия спленэктомия билан ўтказилган жарроҳлик натижаларини ўргандик. Касалликнинг энг юқори нуқтаси 40-70 ёшни ташкил қилди. Барча операция қилинган беморлар T4bN2M0 босқичларига мос келади.

Натижалар. Олинган маълумотларга кўра, операциядан кейинги асоратлар 6 (18,2%) беморда кузатилган. Операциядан кейинги ўлим ҳолати 1 (3,1%) беморда кузатилган. Бир йиллик яшовчанлик 81,25%, уч йиллик 40,6%, 5 йиллик яшовчанлик ўрганиш даврида, улардан R₀ резекция 30 (93,7%) беморда, R₁ резекция 2(6,3%) беморда ўтказилди.

Хулоса. Меъда саратони меъда ости беги дум қисмига ўсиб ўтганда кенгайтирилган комбинирлашган гастрэктомия дистал гемипанкреатэктомия спленэктомия билан операцияси радикал жарроҳлик даволашни амалга оширади ва операциядан сўнг натижаларни ёмонлаштиради ҳамда беморларда жарроҳлик даволаш натижаларини яхшилади.

Калит сўзлар: меъда саратони, комбинир гастрэктомия, дистал гемипанкреатэктомия, спленэктомия, ўсиб кириш.

DIRECT RESULTS OF COMBINED GASTRECTOMY WITH DISTAL HEMIPANCREATECTOMY WITH SPLENECTOMY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

Relevance. According to this literature, the locally advanced form of gastric cancer constitutes 41% in average, of which 14% is the invasion of gastric cancer in the distal pancreas.

Purpose of the study. To evaluate the immediate and long-term results of extended combined gastrectomy in case of tumor invasion into the tail of the pancreas.

Material and research methods. We have studied the results of surgical treatment of gastric cancer with invasion into the tail of the pancreas in 32 patients who underwent combined gastrectomy with distal hemipancreatectomy with splenectomy in the department of thoracoabdominal surgery of the Samarkand branch of the RSSPCOaR. The peak of the disease at the age of 40-70 years. Male 65.6%, female 34.4%. All operated patients matched T4bN2M0 stages.

Results. According to our data, postoperative complications were observed in 6 (18.2%) patients. Of these,

mortality is 1 (3.1%). The one-year survival rate was 81.25%, and the three-year survival rate was 40.4%. Five-year survival results under study. Of these, R0 resections were performed in 30 (93.7%) patients, R1 resections in 2 (6.3%) patients.

Output. Combined gastrectomy with distal hemipacreathectomy with splenectomy provides radical surgical treatment for gastric cancer with invasion of the pancreatic tail, does not worsen immediate results after the operation, and improves the results of surgical treatment in patients.

Key words: stomach cancer, combined gastrectomy, distal hemipancrcreatectomy, splenectomy, germination.

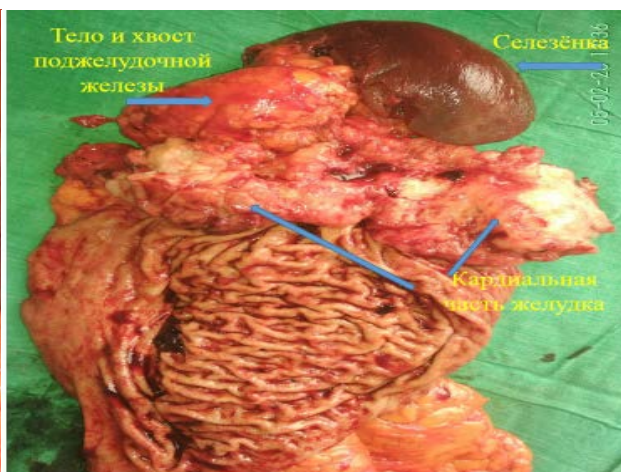
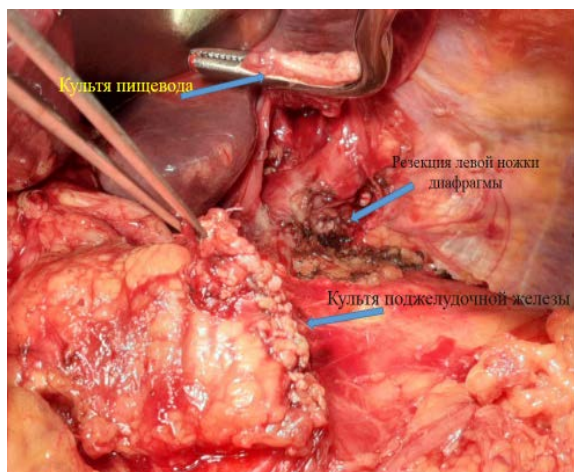
Актуальность. Несмотря на устойчивую тенденцию последних десятилетий по снижению заболеваемости, рак желудка на сегодняшний день прочно занимает одно из ведущих мест среди злокачественных опухолей [2,8,9]. Одной из главных проблем рака желудка остаётся то, что большинство больных поступают в специализированные лечебные учреждения с местнораспространённым процессом, когда опухоль прорастает в близлежащие органы и ткани и учитывая это чаще операция носит условно радикальный характер, что не может положительно сказаться на показателях отдаленной выживаемости [1,4,7]. В настоящее время считается, что результаты лечения рака желудка можно улучшить за счет применения более агрессивных комбинированных операций, основным показанием к которым является определяемое визуально, прорастание опухоли желудка в соседние органы при отсутствии отдаленных метастазов и диссеминации опухоли по брюшной полости [5,6]. Среди комбинированных операций при местнораспространённом раке желудка наиболее частым являются гастрэктомия со спленэктомией и гастрэктомия с дистальной гемипанкреатэктомией со спленэктомией [3,10].

Цель исследования. Оценить результаты расширенной комбинированной гастрэктомии с дистальной гемипанкреатэктомией со спленэктомией при местнораспространённом раке желудка.

Материал и методы исследования. Нами изучены результаты хирургического лечения местнораспространённого рака желудка у 32 больных подвергшихся комбинированной гастрэктомии с дистальной гемипанкреатэктомией со спленэктомией за период с сентября 2017 года по январь месяца 2020 года в отделении Торакоабдоминальной хирургии Самаркандского филиала РСНПМЦОиР. Большую часть оперированных больных составили мужчины – 21 (65,6%). При распределении больных по возрасту, основную массу составили лица 40–70 лет. Все больные в дооперационном периоде прошли обследование согласно стандарту диагностики. Всем пациентам на дооперационном этапе было проведено комплексное обследование с обязательным выполнением спиральной компьютерной то-

мографии органов брюшной полости с болюсным контрастированием, которая позволяет уточнить прорастание и местную распространённость опухолевого процесса. В 10 случаях проведена диагностическая лапароскопия для исключения диссеминации опухолевого процесса по брюшине (эти пациенты не были включены в представленный анализ), что позволило свести к нулю число неоправданных пробных лапаротомий. У 10 больных проведена ПЭТ-диагностика для исключения мелких отдалённых метастазов в разных органах. По гистологической структуре опухоли – аденокарцинома различной дифференциации была у 23 (71,9 %), скirrosный рак у 5 (15,6%), перстневидно клеточный рак у 4 (12,5 %) больных. По локализации опухоли у 23 (71,9%) больных первичная опухоль локализовалась в теле и проксимальном отделе желудка с прорастанием в хвостовую часть поджелудочной железы, а у 9 (28,1%) больных тотальное поражение желудка с прорастанием частично в тело и хвостовую часть поджелудочной железы. Все прооперированные больные соответствовали по стадиям $T_{4b}N_2M_0$. У всех больных в динамике отмечалось желудочное кровотечение различной интенсивности, стеноз и дисфагия III–IV стадии, которые были показанием к проведению оперативного вмешательства без проведения неадекватной химиотерапии.

У 32 больных после лапаротомии произведена ревизия брюшной полости и исключена диссеминация и канцероматоз. Техника проведения гастрэктомии оставалась не изменна. После мобилизации большой кривизны желудка и определения протяженности прорастания опухоли в тело и хвост поджелудочной железы произведена мобилизация задней стенки поджелудочной железы в пределах здоровой ткани и взята на турникет, селезеночная артерия и вена отдельно перевязаны по ходу мобилизации поджелудочной железы. Проксимальная часть мобилизованной поджелудочной железы ушита с помощью аппарата УО60, а также культя поджелудочной железы обрабатывается непрерывными атравматическими швами «моксон или полипропилен №:4,0». Далее производилась мобилизация дистальной части поджелудочной железы и селезенки и удаление опухоли в едином блоке.



Результаты исследования и их обсуждение. Обще признанно, что четко отработанная техника хирургического вмешательства при раке желудка позволяет добиться удовлетворительных непосредственных результатов независимо от объёма выполненной операции. В после операционном периоде основное внимание уделялось назначению антибактериальной терапии, использованию ингибиторов ферментов и препаратов, снижающих секрецию поджелудочной железы.

Количество осложнений после комбинированной гастрэктомии с дистальной гемипанкреатозэктомией со спленэктомией наблюдалась у 6 х (18,2%) больных. Из хирургических осложнений у 1 (3,1%) больного отмечена тромбоэмболия легочной артерии, у 1 (3,1%) больного на 22 день после операции образовался поддиафрагмальный абсцесс слева (абсцесс был дренирован, антибиотикотерапия была продолжена), в 1 (3,1%) случае развился панкреатический свищ, который закрылся самостоятельно в течении 4 х недель и у 1 (3,1%) больного в до операционном периоде диагностирован хронический панкреатит из-за этого у больного через 2 месяца после операции наблюдался сахарный диабет. Терапев-

тические осложнения были представлены в виде бронхопневмонии и нарушения сердечного ритма у 2 х (6,3%) больных. В обоих случаях осложнения были ликвидированы консервативным лечением.

Известно, что послеоперационная летальность занимает особое место среди многочисленных факторов, определяющих целесообразность определенной методики. В связи с этим помимо проанализированных выше осложнений после хирургического лечения рака желудка мы отметили послеоперационные осложнения, приведшие к летальному исходу. Так, после комбинированной гастрэктомии с дистальной гемипанкреатозэктомией со спленэктомией из-за тромбоэмболии легочной артерии умер 1 (3,1%) больной из всех оперированных.

Одногодичная выживаемость составила 81,25%, а трёхлетняя выживаемость 40,6%. Результаты пятилетней выживаемости в процессе изучения.

Заключение. Таким образом необходимо подчеркнуть, что комбинированная гастрэктомия с дистальной гемипанкреатозэктомией со спленэктомией при хирургическом лечении местно распространенного рака желудка

не слишком увеличивает число после операционных осложнений и по характеру осложнений почти не отличается от таковых после стандартной гастрэктомии. Комбинированная гастрэктомия с дистальной гемипакреатэктомией со спленэктомией обеспечивает ради-

кальность хирургического лечения при местно распространенном раке желудка и в свою очередь уменьшает послеоперационные рецидивирования и тем самым улучшает отдаленные результаты и выживаемость.

Литература.

1. Айтиалиев М.С. Оценка травматичности стандартных и расширенных оперативных вмешательств при раке проксимального отдела желудка /М.С. Айтиалиев, В.П. Земляной, С.Л. Непомнящая // Хирургия. -2005.-№3.-С. 23-26.
2. Гафтон Г.И., Волков О.Н. Особенности оперативного лечения при гастрокардиоэзофагеальном раке// Биомедицинский журнал. 2004. Т. 4. Ст. 122. С. 290.
3. Джураев М.Д. Результаты верхней левой эвисцерации при местно-распространенном раке желудка / М.Д. Джураев, А.А. Юсупбеков, Д.М. Эгамбердиев // В Матер. Междунар. конгр., посв. 90-летию со дня рожд. засл. деят. науки РСФСР и ТАССР, проф. М.З. Сигала «Д-ка и лечение онкол. забол. пищеварит. системы», Казань, Россия, 24-26 июня 2010.Казань. — С. 99—100.
4. Скоропад В.Ю. Местнораспространенный рак желудка В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов // Матер. 12 рос. онкол. конгр., Москва, 18-20 нояб. 2008. С. 94—96.
5. Стилиди И.С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка / И.С. Стилиди, С.Н. Неред // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 20—27.
6. Карачун А.М. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных хирургических вмешательств по поводу местнораспространенного рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 51—55.
7. Куликов Е.П. Комбинированные операции при раке желудка (обзор литературы) Е.П.Куликов, А.П.Загадаев Российская. Медикобиологич. Вестник им. акад. И.П. Павлова. — 2009. — С.161-169.
8. Клоков С.С. Применение расширенных и комбинированных гастрэктомий в лечении рака желудка / С.С. Клоков, А.В. Карпович, А.П. Кошель // Сб. Матер. VII съезда онкол. России, Москва, 29-30 октября 2009. — М., 2009. — С. 300—301.
9. Тузиков С.А. Комбинированное лечение больных местнораспространенным раком желудка / С.А. Тузиков, С.Г. Афанасьев // Материалы XII Российского онкологического конгресса.-М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.- 220 с
10. Van de Velde C.J.H. What is optimal surgery for gastric cancer? // Final Agenda and Presentations of 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain, 2011. P. 131–149.

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМЫ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ**Мустафаев Т.К.****Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.**

В статье представлены результаты хирургического метода в комплексном лечении местнораспространенной формы нефробластом на основании лечения 23 больных, с прорастанием опухоли в окружающие мягкие ткани, соседние органы, опухолевыми тромбами или с прорастанием на нижнюю полую вену. Произведенные хирургические операции при нефробластоме обеспечивают длительную без рецидивную и без метастатической выживаемость больных.

Ключевые слова: нефробластома, опухоли у детей, хирургическое лечение, местнораспространенная опухоль.

БОЛАЛАРДА НЕФРОБЛАСТОМАНИНГ МАҲАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН ШАКЛЛАРИНИ ДАВОЛАШДА БИЗНИНГ ТАЖРИБА

Ушбу мақолада нефробластоманинг маҳаллий тарқалган шакллари билан касалланган 23 нафар беморнинг комплекс даволаш натижалари баён қилинган. Беморларда ўсманинг атроф юмшоқ тўқималарга ва қўшни аъзоларга ўсиши, буйрак томирларида ва пастки кавак венада тромб ёки пастки кавак венага ўсиши аниқланган. Радикал хирургик даво мазкур тоифадаги беморларда ўсманинг узок вақт мобайнида қайталанмиш ва метастаз беришини камайитириши қайд этилди.

Калит сўзлар: нефробластома, болалар хавфли ўсмалари, нефробластомни даволаш.

OUR EXPERIENCE OF TREATMENT OF A LOCALLY ADVANCED FORM OF NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN**Mustafaev T.K.**

The article presents the results of the surgical method in the complex treatment of a locally advanced form of nephroblast based on the treatment of 23 patients with tumor invasion into the surrounding soft tissues, adjacent organs, tumor thrombi or with invasion of the inferior vena cava. Surgery performed with nephroblastoma provides long-term, non-recurrent and non-metastatic survival of patients.

Key words: nephroblastoma, tumors in children, surgical treatment, locally advanced tumor.

Нефробластома -одна из наиболее частых (в детской онкопатологии её доля составляет 6-8%) солидных опухолей детского возраста. Среди детского населения Узбекистана в структуре злокачественных новообразований нефробластома занимает 4 место. Нефробластома (опухоль Вильмса) характеризуется агрессивным клиническим течением, инвазивно-инфильтративным ростом в окружающие ткани и органы (печень, паравертебральные мышцы, нижней полую вены и т.д.), быстрым лимфогенным и гематогенным (в легкие, печень, головной мозг, кости и т.д.) метастазированием. В последние годы свыше 80% пациентов могут быть полностью излечены при локализованных и местнораспространенных стадиях заболевания. В лечении опухоли Вильмса используется сочетание трех методов: хирургическое, лекарственное и лучевое. Принципы нефрэктомии в онкопедиатрии были разработаны Gross в 1953 г.: срединная лапаротомия и через брюшинный доступ с лигированием сосудов почки на первом этапе. Режимы лечения нефробластомы определяются с учетом индивидуальной степени риска развития рецидива в зависимости от клинической картины, возраста ребенка, прогности-

ческих факторов и стадии заболевания. Надо отметить, что подходы к лечению пациентов с нефробластомой различаются в Европе и Северной Америке. Европейский подход (разработанный SIOP) включает обязательное проведение на первом этапе предоперационной полихимиотерапии. Североамериканский подход включает обязательное выполнение на первом этапе хирургического лечения с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Главным преимуществом проведения предоперационной химиотерапии, безусловно, является сокращение опухоли в размерах, что значительно облегчает выполнение операции и снижает вероятность интраоперационного разрыва опухоли. В странах СНГ также придерживаются ближе к Европейскому подходу. При этом на первом этапе проводятся предоперационные курсы химиотерапии с последующими оперативными методами. В связи с поздним обращением больных в специализированные учреждения часто перед клиницистами возникают сложности выбора в тактике лечения больных детей.

Цель: оценить возможности и эффективности комбинированного хирургического метода в комплексном лечении при местнораспро-

страненной форме нефробластом у детей.

Материалы и методы. В отделение детской онкологии Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз с 2007 по 2015 гг. пролечено 23 больных нефробластомой, с прорастанием в окружающие мягкие ткани (в том числе мышцы), соседние органы и опухолевыми тромбами или с прорастанием в нижнюю полую вену. Возраст больных колебался от 1 года до 6 лет, и в среднем составил 2,7 лет. Длительность (от слов родителей) анамнеза составила от 1 месяца до 3 месяцев. Основными признаками болезни являлись случайно обнаруженные пальпируемые опухоли, деформация передней брюшной стенки с пораженной стороны и вялость. Кроме того, только у 1 больного отмечена кратковременная гематурия. При поступлении на первом этапе всем больным проведены необходимые стандартные методы диагностики (включая от общего анализа крови и мочи до УЗД доплерографии, КТ или МСКТ).

Во всех случаях проведена пункционно-аспирационная биопсия под контролем УЗД, а также диагноз подтвержден морфологическим путем. После комплексного обследования всем больным установлена $T_3N_{0-1}M_0$ стадия опухолевого процесса по системе TNM. По данным УЗ доплерографического исследования из 23 больных у 14 диагностирован тромб в почечной вене, у 3-х - в нижней полую вену. С целью уменьшения размера опухоли и проведения радикального хирургического вмешательства на первом этапе проведено от 2-х до 4-х курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме VAC (винкристин 0,05 мг/кг1 и 7 дни; доксорубин 1 мг/кг2 и 5 дни; циклофосфан 12-15 мг/кг1 и 7 дни с 3х недельным интервалом). Неoadъювантная химиотерапия проведена на фоне сопроводительной (дезинтоксикационными, гипергидратационными, гепато- и кардиотропными, мочегонными, эмитогенными и общеукрепляющими, при необходимости противогрибковыми, гормоно- и антибактериальными препаратами) терапии. Общие и биохимические показатели крови в динамике проведены строго под наблюдением. В динамике эффективность проводимого лечения оценена при помощи УЗД и КТ исследования.

Из 23 больных 17 (80,1%) оперированы с опухолевым тромбозом. Из них у 14 (82,3%) тромб локализовался в почечной вене и им произведена нефрэктомия, лимфодиссекция с тромбэктомией. У 3 (17,7%) пациентов тромб достигал до нижней полую вены. В этой группе больных произведена операция в объеме

радикальная нефрэктомия, кавотомия с тромбэктомией. У 4 (19,0%) пациентов имело место прорастание опухоли к стенке нижней полую вены. Им произведена нефрэктомия с краевой резекцией стенки нижней полую вены. У 2 (%) больных выявлено прорастание опухоли в 7-8 сегменты печени, им произведена резекция печени соответствующих сегментов. У 3 больных в связи с прорастанием опухоли в паравerteбральные мышцы проведена нефрэктомия с резекцией в пределах здоровых тканей мышц.

Во всех случаях хирургический доступ был срединным. Срединный доступ хирургу дает возможность полноценной ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Кроме того, у хирурга создаются условия реализовать все свои возможности в ходе сложных вмешательств. Во всех случаях грозных хирургических осложнений и летальных исходов не наблюдалось.

В послеоперационном периоде проведено иммуногистохимическое исследование с изучением экспрессии онкопротеина Bcl-2 и ген- супрессора P-53. При высокой позитивной экспрессии гена- супрессора P-53, выявлено агрессивное течение, с высокой вероятностью рецидивирования и метастазирования опухолевого процесса. В таких случаях были проведены более интенсивные и агрессивные схемы химиотерапии.

В послеоперационном периоде согласно протоколу продолжена адъювантная химиотерапия по схеме VAC (винкристин по 0,05 мг/кг внутривенно 1 - 7 дни; доксорубин по 1 мг/кг внутривенно 2 и 5 дни; циклофосфан по 12-15 мг/кг внутривенно 1 и 7 дни) или полихимиотерапия по схеме CEP при низкой степени патоморфоза (I-II степени) (циклофосфан- 400 мг/м² в/в капельно в 200 мл 0,9% раствора NaCl с первого по 5-й день, этопозид-100 мг/м² в/в капельно за 1 час в 200-400 мл 0,9% раствора NaCl с первого по 5-й день, карбоплатин-500 в/в капельно в 200 мл 0,9% раствора NaCl за 6 ч в 5-й день) до 6 курсов, и лучевая терапия на ложе опухоли РОД-1,8 Гр; СОД – 21,6 Гр. Химиолучевая терапия проведена на фоне сопроводительной терапии и при необходимости с коррекцией тех или иных показателей крови.

Результаты: после окончания радикальной программы лечения больные наблюдались в динамике от 12 месяцев до 60 месяцев. За этот период наблюдения у 1 больного выявлен рецидив опухоли и у 2 выявлены метастазы в легких. Больным проведено соответствующее лечение с использованием более интенсивной схемы химиотерапии до 4-х курсов. После проведенного метода лечения получены хорошие

результаты.

Выводы: 1. При местнораспространенной форме нефробластомы лечение проводится комплексно. Предоперационная химиотерапия создает условия для радикального оперативного вмешательства.

2. Радикальный хирургический метод в комплексном лечении местнораспространенной

формы нефробластом обеспечить длительную безрецидивную и безметастатическую выживаемость.

3. При местнораспространенной форме нефробластомы в послеоперационном периоде химиолучевая терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения.

Литература.

1. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. Детская онкология. Национальное руководство. Под редакцией М.Д. Издательская группа РОНЦ. Москва – 2012 г. С.598-604.
2. Клинические лекции по детской онкологии. Часть II. Под редакцией академика РАМН Л.А. Дурнова. Медицинское информационное агентство Москва 2006 г. Ст-177-200.
3. Кулева С.А., Колыгин Б.А. «Поздние осложнения противоопухолевой терапии злокачественных опухолей у детей». стр. 3-15. Ж. Детская онкология. №4. 2010 г., Москва.
4. Кулик И.О., Качанов Д.Ю., Богородицкий, Недочуков Н.А. Ашмаенов К.Ю., Стрыков В.А. «Экстраренальная нефробластома». стр. 49-53. Ж. Детская онкология. №2. 2012 г., Москва.
5. Лучевая терапия в детской онкологии». Эдвард К. Гальперин, Луис с. Констайн, Нэнси Дж. Тарбел, Лари Е. Кан. перевод с английского д-ра мед. наук О.И. Щербенко. Москва Медицина 1999. 450-488 стр.
6. Рыков М.Ю. с соавт. «Современные способы внутривенного введения противоопухолевых препаратов у детей с онкологическими заболеваниями». Стр.35-40. Ж. Детская онкология. №3. 2012 г., Москва.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой. Практическая медицина. Москва-2017 г. ст-505-511.
8. Белогурова М. Б. Детская онкология. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 351 с.
9. Гематология детского возраста / под ред. А. Г. Румянцева, Е. В. Самочатовой. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 792 с.
10. Детская нефрология / под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. – М.: Литтерра, 2010. – 400 с.
11. Дурнов Л. А. Нефробластома и почечно-клеточный рак у детей // Детская онкология. – 2003. – № 2. – С. 20-23.
12. Лоран О. Б., Франк Г. А., Серегин А. Б. и др. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки // Онкоурология. – 2008. – № 2. – С.16-21.
13. Попова Ю. С. Болезни почек и мочевого пузыря. – СПб.: Крылов, 2008. – 88 с.
14. Пугачев А. Г. Детская урология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 832 с.
15. Руководство по детской онкологии / под ред. Л. А. Дурнова. – М.: Миклош, 2003. – 503 с.
16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с.

УДК 616.348.002-002.44+616.345-006.6-07

ВОПРОСЫ РАННЕЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА ФОНЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**Мадалиев А.А.¹, Наврузов С.Н.², Нишанов Д.А.¹, Алиева Д.А.², Кулмиев Э.Э.²****¹РСНПМЦОиР, ²ЧМЦ «YangiHayot»**

Ранняя диагностика злокачественных новообразований толстого кишечника требуют обязательного проведения морфологических исследований для определения степени и уровня поражений в тканях. Это особенно актуально при верификации язвенного колита и дифференциальной диагностике со злокачественными новообразованиями толстого кишечника.

Цель исследования. Выявление морфологических особенностей развития колоректального рака (КРР) на фоне язвенного колита (ЯК) и их роль в ранней и дифференциальной диагностике, злокачественной трансформации.

Материалы и методы. Ретроспективно, путём изучения историй болезни, протоколов операций и удаленных макропрепаратов 64 пациентов с верифицированным диагнозом КРР, возникшего на фоне ЯК, изучены морфометрические, метапластические изменения, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки (ТК) при различных видах ЯК.

Результаты. Ретроспективный анализ показал, что наличие активной степени дисплазии служит основанием к проведению повторной колоноскопии и необходимости взятия биопсии в течение первого года. При этом особое значение необходимо обращать на возникающие морфологические изменения в виде диспластических процессов в слизистой ТК, которые необходимо сочетать с клиническими проявлениями, а также корреляционно-зависимыми – возрастом и локализацией процесса.

Выводы. Низкая степень дисплазии и наличие дополнительных факторов риска требуют проведения повторного взятия биопсии, рекомендуемой в течении 3 месяцев в сочетании с клинической картиной, если степень дисплазии не изменяется, повторная биопсия рекомендуется через 1 год, при нарастании морфологических изменений и глубоких поражений слизистой ТК рекомендуется колэктомия.

Ключевые слова: дисплазия, степень дисплазии, язвенный колит, толстая кишка, злокачественные новообразования толстой кишки.

ЯРАЛИ КОЛИТ ФОНИДА РИВОЖЛАНГАН КОЛОРЕКТАЛ ЎСМА КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ МАСАЛАЛАРИ

Йўғон ичак хавфли ўсма касалликлари эрта ташхислашда тўқималарда зарарланишлар ва касаллик даражасини аниқлаш учун морфологик тадқиқотлар ўтказилиши зарур. Бу йўғон ичакнинг хавфли ўсмалари ва ярали колит касаллигини дифференциал ташхислаш учун муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқот мақсади. Ярали колит (ЯК) фонида колоректал саратони (КРС) ривожланишининг морфологик хусусиятларини, уларнинг эрта ва дифференциал ташхислашдаги аҳамияти ҳамда хавфли ўзгаришларини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар. ЯК фонида ривожланган КРС касаллиги билан оғриган 64 беморни касаллик тарихи, жарроҳлик амалиёти протоколлари ва макропрепаратлари ретроспектив усулда, ЯК ҳар қил турларида йўғон ичакнинг шиллиқ қаватидаги морфометрик, метапластик ўзгаришлар ўрганилган.

Натижа. Ретроспектив таҳлил шуни кўрсатадики, дисплазиянинг фаоллиги касалликнинг биринчи йилида қайта колоноскопия ва биопсия ўтказилишига асос бўлади, бунда йўғон ичак шиллиқ қаватидаги диспластик жараёнлардаги асосий морфологик ўзгаришларга қаратиш, клиник кўриниши, беморнинг ёши, жараён жойлашган ўрнига аҳамият бериш керак.

Хулоса. Дисплазия паст даражаси ва қўшимча ҳавф омиллари касалликни клиник кўринишлари билан биргаликда ҳар уч ойда биопсия олинишини талаб этади, дисплазия даражаси ўзгармаса қайта биопсия 1 йилда, морфологик ўзгаришлар ва йўғон ичак шиллиқ қаватини чуқур шикастланишида колэктомия бажарилади.

Калит сўзлар: дисплазия, дисплазия даражаси, ярали колит, йўғон ичак, хавфли ўсма касалликлари.

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSING OF COLORECTAL CANCER WITH COLON ULCER

Early diagnosis of malignant neoplasms of the large intestine requires mandatory morphological studies to determine the degree and level of lesions in the tissues. This is especially important for the verification of ulcerative colitis and differential diagnosis with malignant neoplasms of the large intestine.

Purpose. Identification of morphological features of colorectal cancer (CRC) development against the background of ulcerative colitis (UC) and their role in early and differential diagnosis, malignant transformation.

Materials. The morphometric and metaplastic changes occurring in the colon mucosa in various types of UC were studied retrospectively by studying the medical histories, operation protocols, and remote macropreparations of 64 patients with a verified diagnosis of CRC that occurred against the background of UC.

Results: a Retrospective analysis showed that the presence of an active degree of dysplasia is the basis for repeated colonoscopy and the need for a biopsy during the first year. At the same time, Special attention should be paid to the emerging morphological changes in the form of dysplastic processes in the mucosa of the TC, which must be combined with clinical manifestations, as well as correlation-dependent ones – age and localization of the process.

Conclusions: a low degree of dysplasia and the presence of additional risk factors require repeated biopsy, recommended within 3 months in combination with the clinical picture, if the degree of dysplasia does not change, a second biopsy is recommended after 1 year, with an increase in morphological changes and deep lesions of the mucosa of the TC, colectomy is recommended.

Key words: dysplasia, dysplasia stages, colon ulcer, malignancy diseases.

Актуальность. Клинико-патологические особенности язвенного колита (ЯК), с последующим развитием КРР, остаются ещё до конца не изученными, особенно в азиатских популяциях [4].

Имеющиеся эпидемиологические особенности заболеваемости КРР, а также их взаимосвязь с фоновыми воспалительными заболеваниями толстой кишки (ТК), такими как ЯК, неспецифический язвенный колит (НЯК), аденоматоз толстой кишки (АТК) диктуют необходимость их изучения в плане их распространенности, а также возможных морфологических особенностей, имеющих значение для понимания механизмов их развития.

Масштабность и глобальность проблем злокачественных новообразований (ЗН) не представляет сомнений. Как показывают последние данные мировой статистики число зарегистрированных больных с впервые выявленными ЗН составляет 18 078 957 млн. новых случаев, при этом 9 555 027 млн. умирают, темп прироста составляет более 2%, превышая на 0,5% рост численности населения мира. Из этого числа случаев ЗН на колоректальный рак (КРР) приходится - 1 849 518 (10,3%), при этом смертность составляет более 70% [1, 2, 3].

Рак толстой кишки (РТК) в настоящее время является одной из распространенных патологий в структуре ЗН, который также имеет тенденцию к увеличению [2].

По данным Globocan КРР занимает 3-е место по распространенности среди всех ЗН и второе в структуре смертности (1 880 792 случая (9,2%)), особо стоит отметить тот факт, что заболевание увеличивается среди лиц молодого возраста, достигая пика к 65-75 годам.

По последним статистическим данным в России КРР в структуре заболеваемости стоит на 3-м месте, при этом особых гендерных различий не определяется, т.к. он встречается в равной степени как среди лиц мужского, так и женского полов. Важно отметить тот факт, что диагностика заболевания обычно запаздывает и на спец. лечение больные часто поступают в запущенных стадиях. На профилактических осмотрах процент обнаружения КРР также достаточно низкий, что составляет в среднем не более 1,5% случаев [3,4,5].

В Узбекистане среди ЗН КРР занимает 4-ое ранговое место, после рака молочной желе-

зы, желудка и легкого. По данным Наврузова С.Н. и соавторов [6] анализ абсолютного числа больных РОК за 6-летний период (2012-2017гг.) показал, что в Республике Узбекистан было выявлено 3210 случаев РОК (2,58%), а всех ЗН – 124 383 (рис. 1). Это показывает, что данная патология также, как и во всем мире имеет тенденцию к увеличению, представляя актуальную проблему онкоколопроктологии, требующую поиска механизмов развития заболеваний, с учётом наличия взаимосвязи с фоновыми воспалительными заболеваниями ТК.

Термин «воспалительные заболевания кишечника» является собирательным и обычно употребляется для обозначения язвенного колита и болезни Крона, так как они имеют много общего в этиопатогенезе и клинической картине. Этиология обоих заболеваний до сих пор неизвестна, а их естественное течение и ответ на лечение непредсказуемы [8].

Дисплазия слизистой оболочки кишечника является наиболее важным морфологическим фактором риска развития РТК. Разработка и применение новых способов диагностики позволит раньше диагностировать злокачественные изменения слизистой оболочки ТК на фоне ЯК.

Следует отметить тот факт, что в основном заболевание встречается у молодого, трудоспособного населения, а большинство исследователей приходят к мнению, что развитие КРР возникает на фоне ЯК, либо при морфологически изменённой структуре кишечника, т.е. дисплазии, которая является начальным этапом предопухолевой трансформации и предшествует развитию ЗН толстой кишки. В настоящее время известно, что при ЯК в слизистой оболочке ТК развивается хроническое воспаление, но этиология заболевания остаётся до сих пор не выясненной, а патогенетические механизмы недостаточно изучены, что определяет актуальность проведения исследований в этом направлении [7].

По данным ряда авторов, показано, что на фоне ЯК вероятность развития КРР в 8 раз чаще, чем в общей популяции [7]. Но, для формирования данного утверждения необходимым является ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются протяженность процесса и длительность заболевания. Вероятность злокачественной трансформа-

ции увеличивается при наличии тотального поражения ТК и длительности анамнеза ЯК. Некоторые авторы указывают на увеличение частоты развития КРР при его сочетании с первичным склерозирующим холангитом [8]. Большую трудность представляет дифференциальная диагностика между ЯК и КРР, так как отмечается большая схожесть патогномичных синдромов и симптомов заболевания. В связи с этим, на практике приходится встречаться с запущенными процессами, т.к. зачастую больные попадают в специализированные учреждения на поздних стадиях заболевания, что обуславливает трудности разработки диагно-

стических критериев и их соблюдение с целью раннего выявления КРР.

Распространенность ЗН ТК по Республике Узбекистан с точки зрения онкоэпидемиологии начала изучаться в настоящее время более активно. Так, за период исследования (2012-2017гг.) в Республике Узбекистан было зарегистрировано 3210 больных с впервые в жизни установленным диагнозом раком ободочной кишки (РОК), при этом по возрасту больные распределялись следующим образом: до 15 лет - 4 (0,12%), 15-17 лет – 7 (0,22%), 18-44 лет – 459 (14,3%), 45-64 лет – 1665 (51,9%), 65 лет и старше – 1075 (33,5%)(таблица 1).

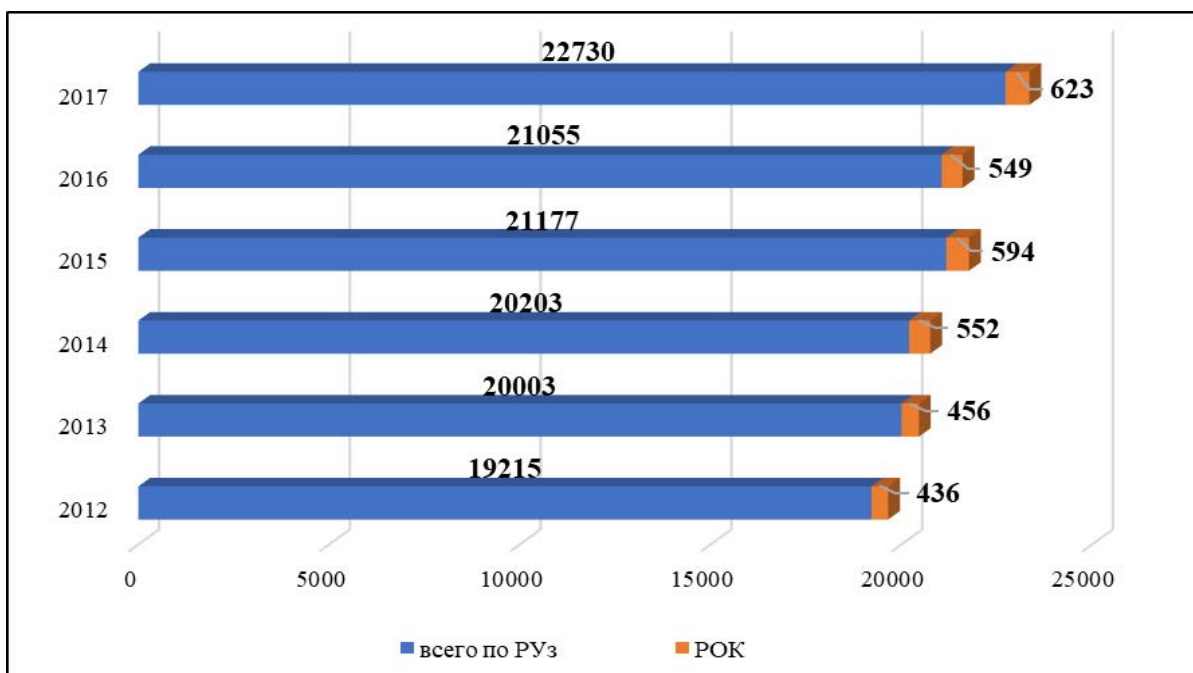


Таблица 1. Абсолютное число больных раком ободочной кишки и злокачественных новообразований в динамике по Республике Узбекистан за 2012-2017гг.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных (n=64) с гистологически верифицированным диагнозом ЯК. При этом распределение по полу было следующим: женщин – 28 (43,75%); мужчин – 36 (56,25%). По возрасту определен пик заболеваемости, который приходился на 36-42 лет, по локализации наибольшее число случаев характеризовалось тотальным поражением кишечника – 35 (54,7%), далее, в нисходящем отделе ободочной – 21 (32,8%), меньше всего в сигмовидной кишке – 8 (12,5%).

Результаты исследования и их обсуждение. Проведение корреляционного анализа

полученных данных показало, что по локализации и полу отмечается следующая зависимость: для лиц мужского пола характерным является большее поражение нисходящего отдела ободочной кишки 23 (35,9%), а среди женщин – наиболее часто встречалось тотальное поражение кишечника 19 (29,6%), при этом $Z=2,354$; $p=0.02786$. Изучение гистологической структуры показало, что у более чем 17% больных была выявлена малигнизация процесса, при этом морфологически у них выявлялась дисплазия высокой степени (рисунок 1-2).

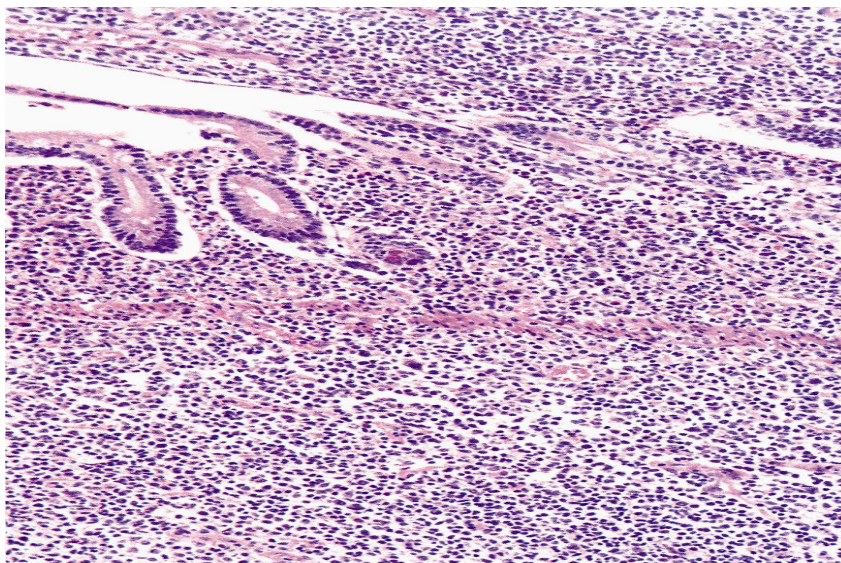


Рисунок 1. Морфологическая картина язвенного колита

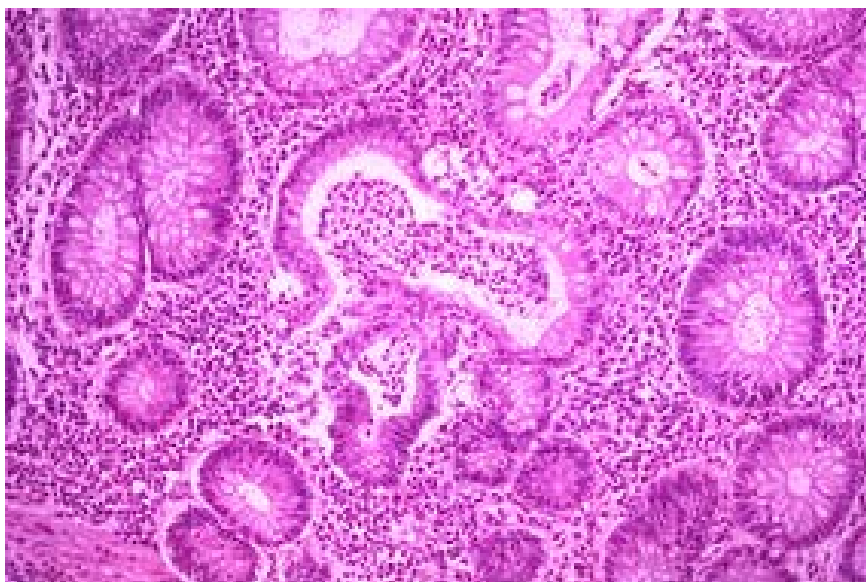


Рисунок 2. Язвенный колит с участками дисплазии высокой степени (малигнизация)

Основным диагностическим методом для постановки диагноза ЯК является колоноскопия, т.е. эндоскопические методы исследования с обязательным взятием биопсии, при отсутствии возможности необходимо проведение ирригоскопии/ирригографии. При морфологическом выявлении дисплазии высокой степени больным проводят оперативное вмешательство с резекцией пораженного отдела кишечника, а при низкой дифференцировке биопсию повторяют через 3 месяца, а если картина остаётся неизменной рекомендуют оперативное вмешательство с резекцией пораженной области кишечника. Таким образом, как показали проведенные исследования наличие активной степени дисплазии служило

основанием к проведению повторной колоноскопии с взятием биопсии в течение 1 года.

Проведенный анализ ретроспективного материала показал, значимость морфологического определения наличия возникших диспластических изменений в ТК, которое необходимо сочетать с изученными параметрами, при которых определялась корреляционная зависимость: в первую очередь это возраст больных, независимо от половой принадлежности, локализация процесса. Основным критерий – диспластические процессы, которые обуславливают риск трансформации, их выраженность зависит от длительности заболевания, наличия факторов риска, глубины патологического процесса. Для проведения ранней

диагностики КРР, возникающего на фоне ЯК необходимо придерживаться следующей тактики: на начальном этапе необходимо выявить группы риска развития КРР, исходя из данных о протяженности процесса, тяжести состояния, длительности анамнеза, наличия генетических предрасположенностей и факторов риска развития заболевания; проведение колоноскопии с обязательным взятием биопсийного материала с гистологическим исследованием и определением степени дисплазии. Дальнейшие этапы включают тщательную морфологи-

ческую оценку степени дисплазии в сочетании с участками измененной слизистой ТК, наличием тубулярных аденом и других признаков поражения. При низкой степени дисплазии и наличии дополнительных факторов риска повторное взятие биопсии рекомендуется через 3 месяца, что необходимо сочетать с клиникой, при отсутствии изменений степени дисплазии биопсию повторяют через 1 год, при нарастании морфологических изменений и глубоких поражений ТК рекомендуют проведение колэктомии.

Литература.

1. Аксель Е.М., Герасименко В.Н., Двойрин В.В. Социально-экономические аспекты организации противораковой борьбы. М.: Минздрав РФ, 2011.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. М.: МИА, 2014.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2014 г. М.: МИА, 2016.
4. Каримов М. М. Заболевания органов пищеварения: руководство для врачей. /Ташкент: Baktria press, 2016. - 400 с.
5. Колодей Е.Н. Язвенный колит и рак толстой кишки: актуальные и нерешенные вопросы диагностики // «Медицинский альманах». 2013. №1 (25), стр. 74-76.
6. Наврузов С.Н., Алиева Д.А., Кулмиев Э.Э. Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.). Тазовая хирургия и онкология 2020; 10 (1): 55–62.
7. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Воспалительные заболевания толстой кишки // Медицинский совет. Москва. 2013. №10. стр. 69-71.
8. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer Incidence in five Continents. Vol. 8. Lyon: IARC, 2003
9. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon: IARC, 20.
10. Globocan, сайт: GCO.IARC.fr.
11. Watanabe T., Konishi T., Kishimoto J., Kotake K., Muto T., Sugihara K.; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study.// InflammBowelDis. 2011 Mar;17(3):802-808

УДК 618.1-006.6-073.43

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ**Фазылов А.А., Берёзкина А.И.****Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16 % всех случаев онкологических заболеваний. В Республике Узбекистан РМЖ стабильно занимает 1 место (24,6 %) в структуре онкологических заболеваний женщин. Одной из ведущих проблем онкологии является ранняя, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных процессов, оценка выраженности и распространенности опухолевого поражения, что отражается на выборе тактики результатов лечения, выживаемости этой категории больных.

Цель исследования - улучшение выявления РМЖ на ранних стадиях путем применения современных технологий ультразвукового исследования.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов комплексного ультразвукового исследования 120 больных раком молочной железы в возрасте 21-68 лет. Ультразвуковое исследование проводилось последовательно в режиме серой шкалы, цветовой, энергетической, импульсно-волновой доплерографии. В диагностический комплекс также включены инновационные технологии- компрессионная эластография, эластография со сдвиговой волной, режим SMI (supermicro-vascular imaging), технология улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPURE) позволяющая повысить диагностическую точность традиционной эхографии в ранней диагностике злокачественных образований молочной железы.

Результаты и обсуждения. Из 120 больных РМЖ 1 стадия была выявлена у 77, вторая у 31, третья у 10 и четвертая у 2. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от размеров первичной опухоли выделены три группы градации. Исследования показали, что в зависимости от размеров первичной опухоли (0,5-2 см), наблюдается динамичное увеличение скоростного потока крови в опухоли при доплерографии и изменение показателей жесткости опухоли при компрессионной эластографии и эластографии со сдвиговой волной.

Выводы. Внедрение инновационных технологий в ультразвуковое исследование позволяет значительно улучшать возможности ранней диагностики РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, ультразвуковые исследования, доплерография, эластография, выявление микрокальцинатов.

СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ЭРТА БОСҚИЧЛАРИДА МАЖМУАВИЙ УЛЬТРАТОВАУШ ТАШХИСИ-НИНГ ИМКОНИАТЛАРИ

Кириш. Сут беги саратони (СБС) – бутун жахон аёлларида энг кўп тарқалган касаллик бўлиб, онкологик касалликларнинг 16 % ини ташкил этади. Ўзбекистон Республикасида СБС аёллар орасидаги онкологик касалликлар тузилмасида 1 ўринни барқарор тутиб турибди. Онкологиянинг йирик муаммоларидан бири хавфсиз ва хавфли ўсмалар жараёнларини эрта дифференциал ташхислаш, ўсманинг тарқалганлик даражасини баҳолаш бўлиб, бу маълумотлар даволаш тактикасини танлашда, даволаш натижаларида, ушбу тоифа беморларнинг яшаб қолиш кўрсаткичларида акс этади.

Тадқиқот мақсади – ультратовуш тадқиқотларининг замонавий технологияларини қўллаган ҳолда СБС ни эрта босқичларда аниқлашни яхшилаш.

Материаллар ва услублар. Мақолада 21-68 ёшдаги сут беги саратони бўлган 120 нафар бемор аёлининг ультратовуш тадқиқот натижалари таҳлил қилинган. Ультратовуш тадқиқотлари босқичма-босқич кулранг шкала, рангли, қувватли, импульс-тўлқинли доплерография тартибларида амалга оширилди. Ташхислаш мажмуасига қўшимча равишда инновацион технологиялар – компрессион эластография, силжовчи тўлқинли эластография, SMI (supermicro-vascular imaging) тартиб, микрокальцинатлар визуализациясини яхшиловчи технология (MicroPURE) қўлланилди, улар сут бегидаги хавфли ўсимталарни эрта босқичда ташхислашда анъанавий эхография ташхиси аниқлигини оширади.

Натижа ва муҳокамалар. Кўкрак беги саратонига чалинган 120 беморнинг 1-босқичи 77 нафар беморда, иккинчиси 31 беморда, учинчиси 10 нафарда ва тўртинчиси 2 беморда аниқланди. Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсияларига кўра, бошланғич ўсма ҳажмига қараб учта градация гуруҳи аниқланди. Тадқиқотлар натижасида ўсманинг ривожланиш даврига нисбатан, доплерографик ва эластографик кўрсаткичларини ошиб бориши аниқланган.

Хулоса. Ультратовуш текширувида инновацион технологияларни жорий этиш кўкрак беги саратонини эрта ташхислаш имкониятларини сезиларли даражада яхшилайди.

Калит сўзлар: кўкрак беги саратони, ультратовуш, доплерография, эластография, микрокальцинатсияни аниқлаш.

POSSIBILITIES OF INTEGRATED ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER AT EARLY STAGES

Introduction. Breast cancer (BC) is the most common disease among women worldwide - it accounts for 16% of all cases of cancer. In the Republic of Uzbekistan, breast cancer stably takes 1st place (24,6%) in the structure

of oncological diseases of women. One of the leading problems of oncology is the early, differential diagnosis of benign and malignant processes, assessment of severity and the prevalence of tumor damage, which affects the choice of tactics, treatment results, survival of this category of patients.

The purpose of the study is to improve the detection of breast cancer in the early stages by applying modern ultrasound technology.

Materials and methods. The results of a comprehensive ultrasound study of 120 patients with breast cancer aged 21-68 years are analyzed. Ultrasound investigation was carried out sequentially in the gray scale mode, color, energy, pulse-wave Doppler. The diagnostic complex also includes innovative technologies - compression elastography, shear wave elastography, SMI (super micro-vascular imaging) mode, and Microcalcine Imaging Improvement Technology (Micro PURE), which can increase the diagnostic accuracy of traditional ultrasound imaging in the early diagnosis of breast cancers.

Results and discussions. Of 120 patients with breast cancer, stage 1 was detected in 77, the second in 31, the third in 10 and the fourth in 2. In accordance with the WHO recommendations, three gradation groups were identified depending on the size of the primary tumor. Studies have shown that, depending on the size of the primary tumor (0,5-2 cm), there is a dynamic increase in the velocity flow of blood into the tumor during dopplerography and a change in the stiffness of the tumor during compression elastography and shear wave elastography.

Conclusion. The introduction of innovative technologies in ultrasound can significantly improve the capabilities of early diagnosis of breast cancer.

Key words: breast cancer, ultrasound, dopplerography, elastography, detection of microcalcifications.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ)-является самым распространенным заболеванием среди женщин во всем мире – на него приходится 16 % всех случаев онкологических заболеваний. По числу смертей - РМЖ занимает второе место. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2018 г. на долю РМЖ приходилось 2,09 млн. случаев, а смертность достигла 627 000 случаев. В Республике Узбекистан РМЖ стабильно занимает 1 место (24,6 %) в структуре онкологических заболеваний женщин. Тенденция к росту определяется во всех регионах республики. Уровень заболеваемости женщин РМЖ по интенсивному показателю в 2015 году составил 9,2 на 100.000 населения [1,2].

Прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости населения. Самые высокие показатели заболеваемости отмечены среди женщин в возрасте 40-60 лет, при этом подавляющее число больных (60%) поступали в клинику в запущенных III-IV стадиях опухолевого процесса [1]. Одной из ведущих проблем онкологии является ранняя, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных процессов, оценка выраженности и распространенности опухолевого поражения, что отражается на выборе тактики лечения, результатах лечения, выживаемости этой категории больных.

На протяжении многих лет рентгеновская маммография признана в качестве «золотого стандарта» для распознавания рака молочной железы [3,4]. Однако в настоящее время многие исследователи считают, что эхографию следует применять в качестве

основного метода диагностики у женщин в возрасте до 35 лет, а также при выявлении у женщин рентгеномаммографически определенных образований [5,6,7]. В настоящее

время благодаря внедрению в клиническую практику перспективных технологий (высокоразрешающие приборы, доплерография, эластография) ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы поднялась на качественно новый уровень.

Цель исследования - улучшение выявления РМЖ на ранних стадиях путем применения современных технологий ультразвукового исследования.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 120 пациентов, возраст которых колебался от 21 – до 68 лет (средний возраст 46 лет), с подозрением на РМЖ. Мультипараметрическое исследование рака молочной железы проводилось на современных аппаратах премиум класса HI VISION Preirus (Hitachi Medical Corporation, Япония), Aloka Arrieta 850 (Hitachi Medical Corporation, Япония), Applio 550 (Canon Medical Systems, Япония) с использованием мультимодальных датчиков на частоте 7,5-13 МГц. Ультразвуковое исследование проводилось последовательно по стандартной технологии в режиме серой шкалы, цветовой, энергетической, импульсно-волновой доплерографии, в режиме SMI (supermicro-vascular imaging – метод бесконтрастного усиления визуализации микрокровотока); Компрессионная эластография сочеталась с эластографией со сдвиговой волной, с технологией улучшения визуализации микрокальцинатов (Micro PURE).

Эхографические технологии проводились по стандартному алгоритму, рекомендованному Российской Ассоциацией Специалистов Ультразвуковой Диагностики в Медицине, с дополнениями, вклада новых технологий введенными за последние 5 лет [8,9].

В том числе, нами предложены инноваци-

онные технологии ультразвуковой визуализации новообразований, предусматривающие улучшение выявления микрокальцинатов [10].

При проведении качественной компрессионной ультразвуковой эластографии (RTE)

линейный датчик в течение 5-7 сек. устанавливали строго перпендикулярно по отношению к патологическому образованию молочной железы. Эластограммы оценивали по компьютеризированной цветовой шкале Itoh A. et al. [11]. Согласно этой шкале степень жесткости соответствует определенному цвету: красный и зеленый цвет – характерны для мягких тканей, а синий – для жесткой ткани. При этом качественные и количественные изменения структуры ткани органа под влиянием ультразвукового сигнала при эластографии отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть представлены в форме количественных показателей. Качественным критерием является анализ распределения эластичности тканей молочной железы цветом, а количественным – коэффициент жесткости (StrainRatio), характеризующий степень деформации образования молочной железы по сравнению с окружающими тканями [12].

Для получения эластографии со сдвиговой волной использовался способ двумерной эластографии (2D- SWE) .В этих случаях, путем получения сдвиговых волн и вычисления их скоростей во всем диапазоне исследуемых глубин с последующим цветовым картированием создается двумерное цветовое изображение упругости тканей интересующей области, т.е. цветовая эластограмма сдвиговой волны. Красным цветом картируются более упругие, твердые структуры, используя его как сигнал потенциальной злокачественности на фоне сине-голубого фона нормальных тканей [13]. Количественными критериями, характеризующими жесткость тканей, является модуль Юнга в кПа, и скорость распространения сдвиговой волны (SWE) в м/с [14]. Значения модуля Юнга оценивались в участках с максимальной жесткостью, соответствующих патологическим изменениям в режиме серой шкалы. Из всех автоматически вычисленных параметров, нами были использованы максимальные значения модуля Юнга (E_{max}.)

Результаты исследований сопоставлены с данными цифровой рентгеновской маммографии (110 наблюдений) и данными морфологических исследований биоптата во всех случаях.

При оценке размеров и стадий первичной опухоли мы придерживались классификации ВОЗ, предложенной в 2002г.

Результаты и обсуждения. Среди обследованных 120 пациентов РМЖ, 1 стадия была выявлена у 77 (64,1 %) больных. Из них: в 1-а стадии (опухоль более 0,1 см, но менее 0,5 см в наибольшем измерении) находились 5 пациентов (4,16 %), 1-б стадия (опухоль более 0,5 см, но менее 1 см в наибольшем измерении) выявлена у 32 пациентов (26,6 %), 1-с стадия (опухоль более 1 см, но менее 2 см в наибольшем измерении) – обнаружена у 40 пациентов (33,3 %). Вторая стадия (опухоль более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении) была выявлена у 31 (25,8 %) больных. Третья стадия (опухоль более 5 см в наибольшем измерении) у 10 пациентов (8,33%), и 4 стадия (опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу) у 2 пациентов (1,66 %).

Исследования показали, что при 1-а стадии РМЖ в серошкальном режиме новообразования визуализировались в виде относительно четких гипоэхогенных структур, с неровными контурами, однородной структурой, неопределенной ориентацией. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) в условиях стандартной настройки скоростной шкалы (6 см/с) кровотоков не выявлялся. В режиме энергетического картирования кровотоков визуализировался в 20 % случаев, а в режиме SMI – до 40 % случаев, преимущественно внутри опухолевого узла. В режиме импульсно-волновой доплерографии преобладал низкоскоростной кровоток, с относительно высоким периферическим сопротивлением. Среднее значение максимальной систолической скорости кровотока (V_{max}.) составило 5,32 ± 1,29 см/сек. Индекс резистентности (RI) находился в пределах 0,60 ± 0,08. В режиме компрессионной эластографии у 60 % был выявлен 4 эластотип, а 5 эластотип в остальных наблюдениях. При оценке количественных показателей жесткости компрессионной эластографии (Strain-Ratio) значение жесткости образования составило 2,9 -13,3 (в среднем 8,6). В режиме эластографии со сдвиговой волной максимальные значения модуля Юнга (E_{max}) составили 86,7 – 98,5 кПа (SWE 4,8- 5,46 м/с). В технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPURE), наличие микрокальцинатов было выявлено в 20% случаев (рис.1).

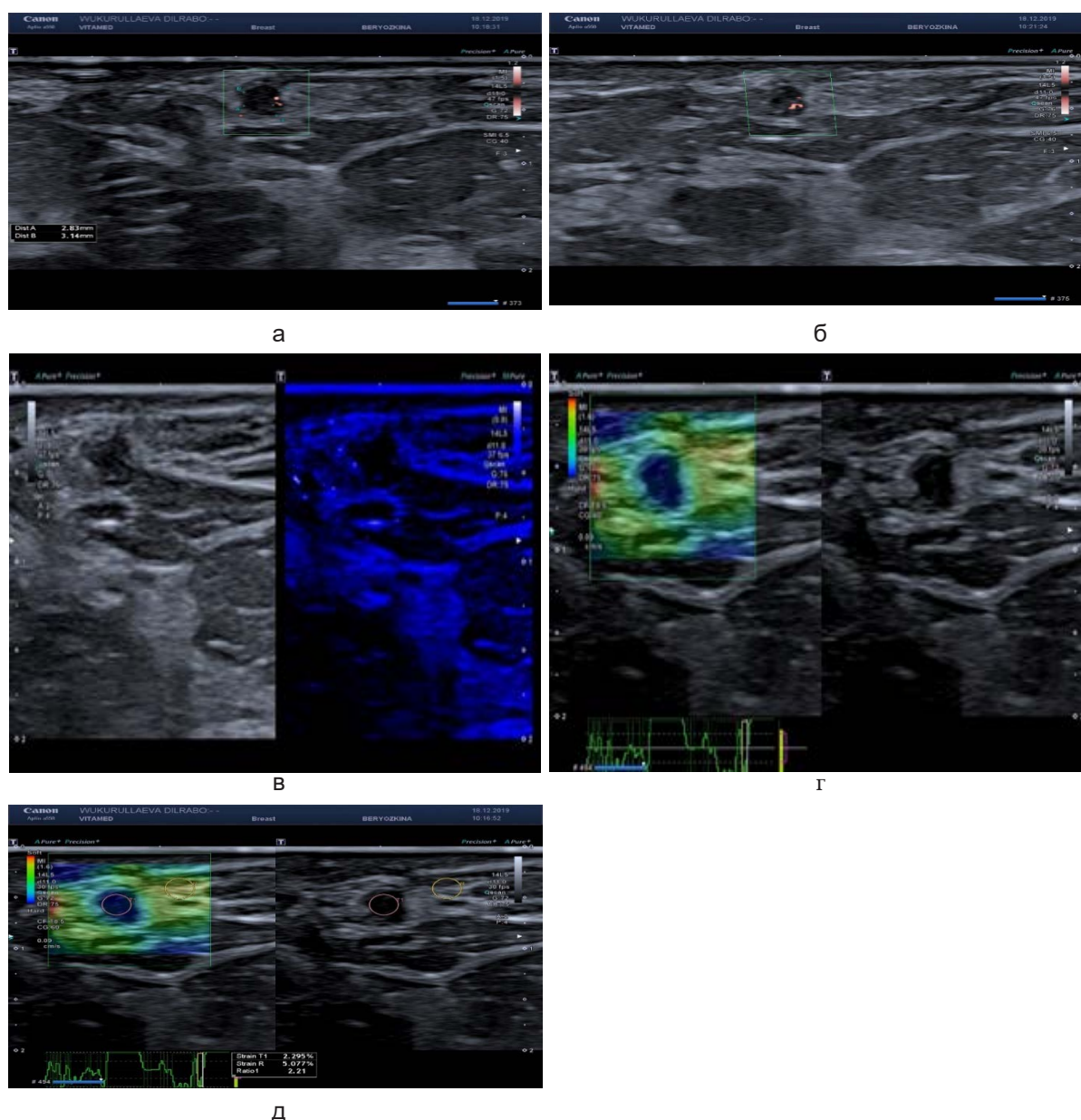
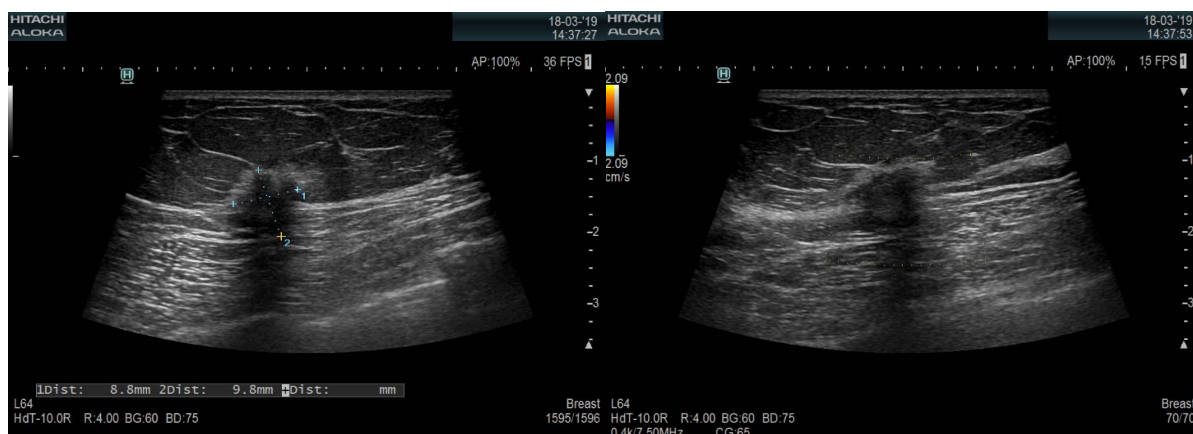


Рис.1. Эхограммы РМЖ 1-а стадии размерами 2,83 x 3,14 мм: а) -дуплексный режим б) -режим SMI в) -режим MicroPURE г) -эластограмма4 эластотип д) -режим эластографии определение коэффициента деформации (Strain-Ratio).

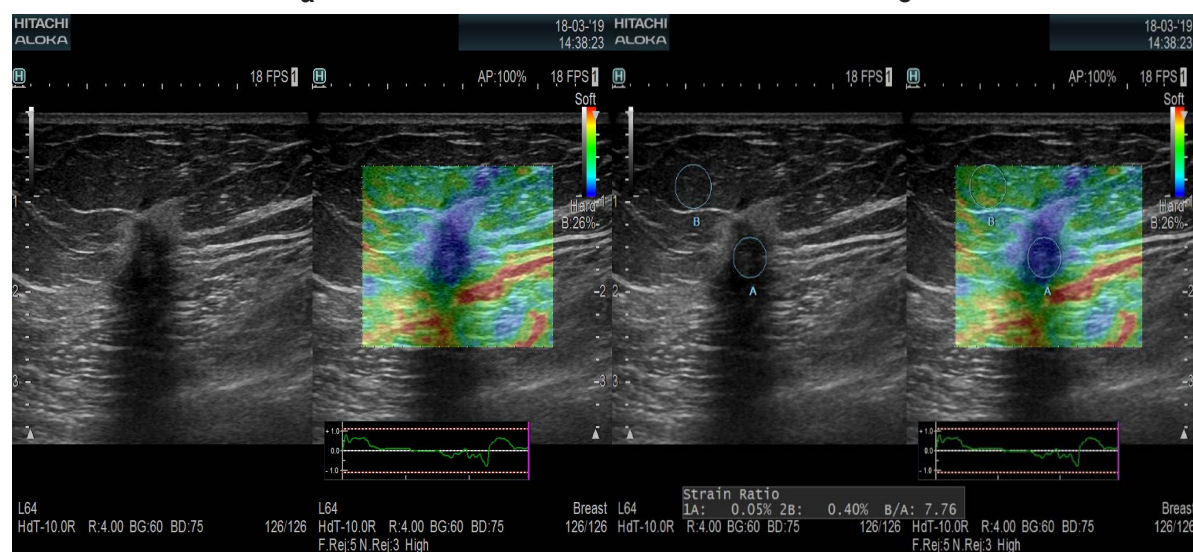
Эхографические признаки у пациентов с 1-б стадией РМЖ в серошкальном режиме характеризовались преимущественно нечеткими, неровными контурами, однородной структурой, вертикальной ориентацией, наличием дистальных акустических теней. В режиме ЦДК и энергетического картирования кровотока в опухоли выявлялся практически у каждого больного. Режим SMI увеличил этот показатель до 78,1 % случаев преимущественно внутриузлового типа. В режиме импульсно-волновой доплерографии среднее значение максимальной систолической скорости кровотока (V_{max}) составило $12,8 \pm 5,1$

см/сек. Индекс резистентности (RI) $0,66 \pm 0,05$. Компрессионная эластография выявила у 20 больных 4 эластотип, у остальных-5 эластотип. При оценке количественных показателей жесткости (Strain-Ratio) среднее значение жесткости образований составило в среднем $8,6 \pm 3,4$. В режиме эластографии со сдвиговой волной максимальные значения модуля Юнга (E_{max}) составило 89-135 кПа (SWE5,3-7,0м/с). В режиме технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPURE) из 32 больных этой подгруппы у 10 были выявлены микрокальцинаты, что на 11,2 % выше, чем это наблюдалось в 1 подгруппе (рис.2).



а

б



в

г

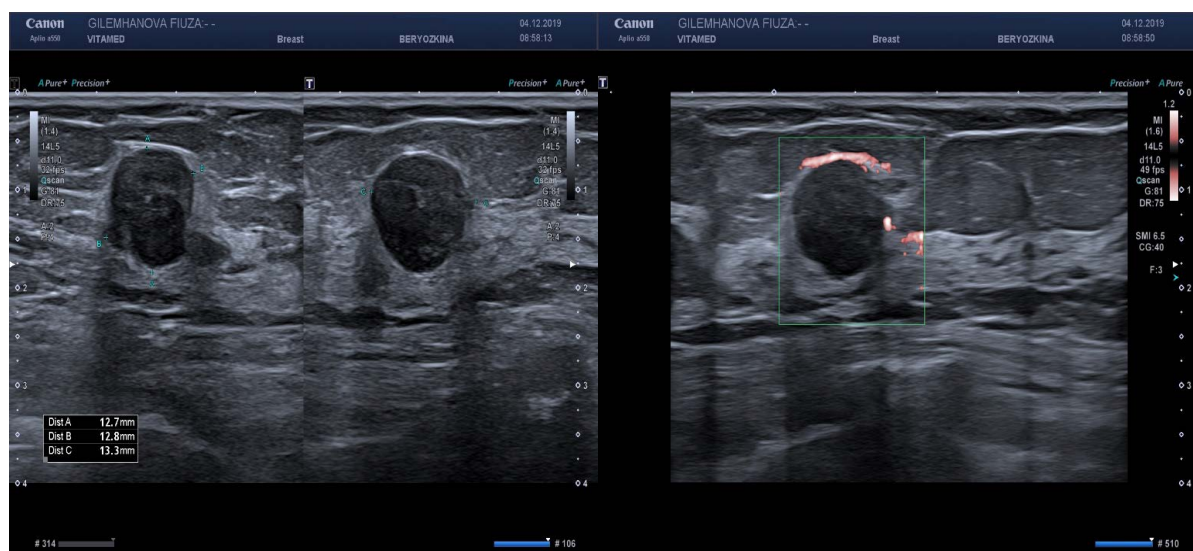


д

Рис.2. Эхограммы РМЖ 1-б стадии размерами 8,8 x 9,8 мм: а) - режим серой шкалы, б) - режим цветного доплеровского картирования, в) - эластограмма 5 эластотип, г) - режим эластографии определение коэффициента деформации (Strain-Ratio), д) - эластография сдвиговой волной.

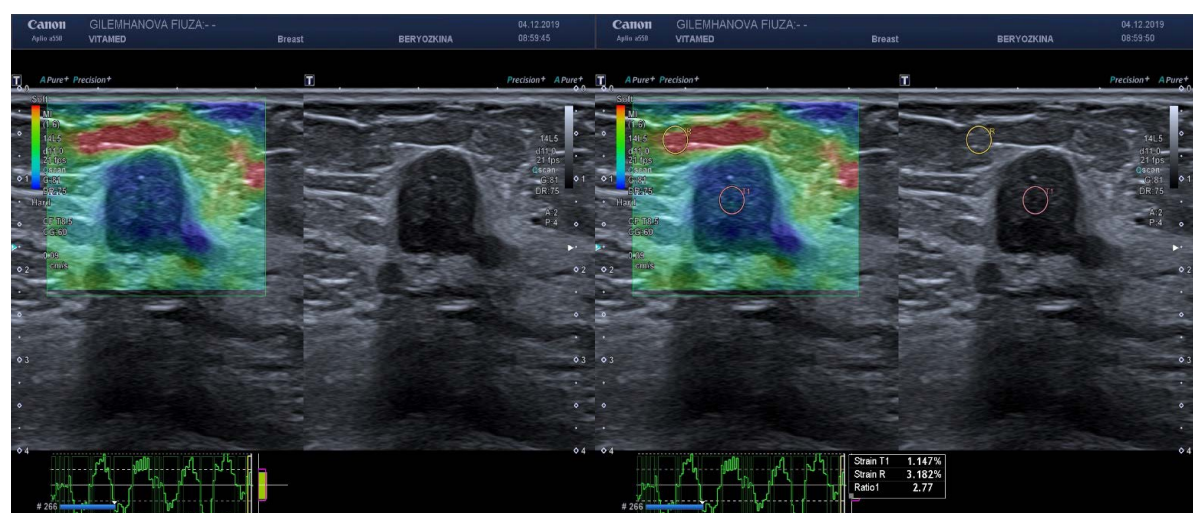
Эхографические признаки у пациентов с 1-с стадией РМЖ в серошкальном режиме отображались в виде образований с нечеткими, неровными контурами, преимущественно неоднородной структурой, вертикальной ориентацией. В режиме ЦДК кровотока выявлялся у 29 из 40 больных (72,5 %), в режиме энергетического картирования кровотока выявлялся в 80 % случаев, в режиме SMI значение увеличилось на 10 % преимущественно смешанного типа. В режиме импульсно-волновой доплерографии преобладал высокоскоростной кровоток, свысоким периферическим сопротивлением. Среднее значение макси-

мальной систолической скорости кровотока (V_{max}) составило $19,5 \pm 4,3$ см/сек. Индекс резистентности (RI) $0,71 \pm 0,06$. Компрессионная эластография выявила у 55 % 4 эластотип, у 45 % -5 эластотип. При оценке количественных показателей жесткости (Strain-Ratio) среднее значение жесткости образований составило в среднем $11,8 \pm 6,4$. В режиме эластографии со сдвиговой волной максимальные значения модуля Юнга (E_{max}) составило 98,5 – 154 кПа ($SWE_{5,46} - 7,19$ м/с). В режиме технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPURE) наличие микрокальцинатов было выявлено в 37,5 % случаев (рис.3).



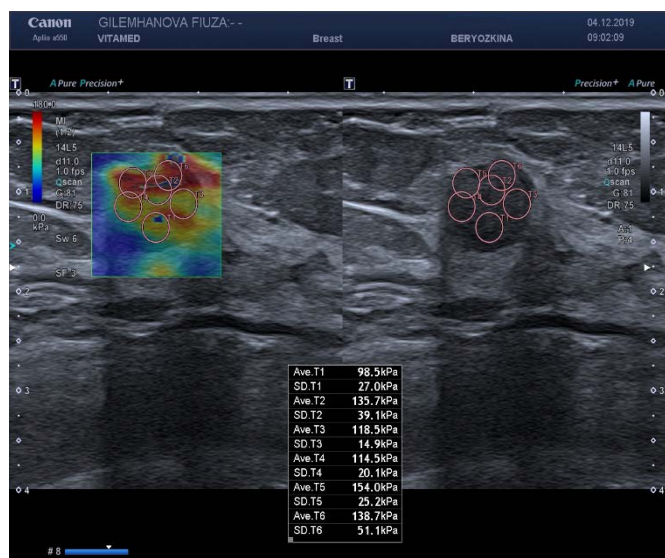
а

б



в

г



Д

Рис.3. Эхограммы РМЖ 1-с стадии размерами 12,8 x 13,3 мм: а) -режим серой шкалы, б) - режим SMI, в) -эластограмма 4 эластотип,г) -режим эластографии определение коэффициента деформации (Strain-Ratio),д) -эластография сдвиговой волной.

Эхографические признаки у пациентов со 2,3,4 стадией РМЖ в серошкальном режиме отображались в виде образований с нечеткими, неровными контурами, преимущественно неоднородной гетерогенной структурой, вертикальной ориентацией, наличием толстого эхогенного хало вокруг образования. В режиме ЦДК кровотока выявлялся в 90 % преимущественно смешанного типа. В режиме импульсно-волновой доплерографии преобладали высокоскоростной кровотоки, высоким периферическим сопротивлением. Среднее значение максимальной систолической скорости кровотока (V_{max}) составило $35 \pm 5,6$ см/сек. Индекс резистентности (RI) $0,87 \pm 0,04$. Компрессионная эластография образований размерами до 3 см. выявила в большинстве случаев 5 эластотип. При оценке количественных показателей жесткости (Strain-Ratio) среднее значение жесткости образований составило в среднем 38 ± 12 . У образований более 3 см количественные и качественные показатели эластограммы были не информативны, вследствие крупных размеров образований отсутствует референтная зона для получения показателей жесткости. В режиме эластографии со сдвиговой волной максимальные значения модуля Юнга (E_{max}) в образованиях до 3 см. составили 162-169 кПа (SWE более 7,3 м/с). В образованиях более 3 см. качественный и количественный анализ был затруднен. В режиме технологии улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPURE) наличие микрокальцинатов было выявлено в 39 % случаев.

Выводы.

1. Диагностика непальпируемых образований молочной железы основывается на алгоритме последовательных действий от скрининга в серошкальном режиме до уточняющей диагностики, с использованием современных технологий [7,11,13].

2. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что комплексная оценка образований молочных желез с использованием современных технологий ультразвукового исследования таких как соноэластография, SMI (supermicro-vascular imaging), технология улучшения визуализации микрокальцинатов (MicroPURE) открывает принципиально новые возможности в ультразвуковой диагностике РМЖ.

3. Как показали наши исследования, ранними эхографическими признаками РМЖ являются динамические изменения, как структурного новообразования, так и изменения кровотока и жесткости опухоли. При этом необходимо обращать пристальное внимание на наличие микрокальцинатов, очень часто наблюдаемых при внутрипротоковом росте молочной железы. Увеличение скоростных показателей кровотока как в опухоли, так и вокруг него является одним из важных признаков.

4. В выявлении РМЖ на более ранних стадиях с помощью ультразвука важное значение имеет наличие высокотехнологичной аппаратуры и подготовка кадров в этом направлении. Использование возможностей этих приборов для маммологических исследований способ-

ствует значительному улучшению качества и эффективности раннего выявления РМЖ в Узбекистане.

5. За последние 2 года поликлиническое звено Узбекистана оснащено 200 высокотех-

нологичными ультразвуковыми аппаратами, которые позволяют внедрять предлагаемые нами технологии в широкую медицинскую практику.

Литература.

1. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М., и др. Состояние онкологической помощи в Республике Узбекистан – проводимые мероприятия по принятой государственной программе на раннем этапе её исполнения. // Клиническая и экспериментальная онкология, Ташкент, 2019, №2(8), с. 15-20.
2. Тилляшайхов М.Н., Худайкулов А.Т. Стратегия скрининга рака молочной железы в развивающихся странах (литературный обзор) // Клиническая и экспериментальная онкология, Ташкент, 2018, №4(6), с. 70-76.
3. Рахимжанова Р.И., Садуакасова А.Б., Байтурлин Ж.Г., и др. Информативность высокотехнологичных лучевых методов в комплексной диагностике узловых образований молочных желез // Диагностическая и интервенционная радиология. 2011. Т. 5, №2, с. 265-266.
4. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М.: Медицина, 1993. с. 224
5. Нуднов Н.В., Новикова Е.В., Смирнова О.А. Алгоритм действий непальпируемых образований молочных желез // Мед. Визуализация 2015. №6. с. 110-120
6. Сенча А. Н., Фазылова С.А., Евсеева Е. В., Гус А. И. Ультразвуковое мультипараметрическое исследование молочных желез. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2017. - 340с.
7. Синюкова Г.Т., Корженкова Г.П., Данзанова Т.Ю. Ультразвуковое исследование молочной железы в онкологии. – 1-е издание – М.: ООО «Фирма Стром», 2007 – 160с.
8. Митьков В.В., Чубарова К.А., Заболотская Н.В., Митькова М.Д. и др. Эластография сдвиговой волной в мультипараметрической ультразвуковой диагностике злокачественных опухолей молочной железы различных размеров // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. №2. с. 9-18
9. Рекомендации по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, региональных лимфатических узлов, внеорганных образований. // Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., и др. Смоленск, 2014, с. 17
10. Фазылов А.А., Фазылова С.А. Рак молочной железы: вклад эхографического «эффекта Громова-Зыкина» в уточняющую диагностику // Тезисы доклада 4-го Съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2003. С. 223
11. Itoh A., Ueno E. Tohno E., Kamma H. et al. Breast Disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. // Radiology. 2006; 239-345.
12. Richard G. Barr. Breast Elastography. Thieme Medical Publishers, Inc., 2015. -pp 22-23.
13. В.Е. Гажонова. Ультразвуковое исследование молочных желез. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2020 - 156с.
14. Труфанов Г. Е., Рязанов В. В., Иванова Л. И. УЗИ-эластографией в маммологии. - ЭЛБИ-СПб, 2013. 230-231с.

УДК:616.33-006.6:612.42

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ (TILS) НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКАХакимова Г.Г.¹, Хакимов Г.А.^{2,3}.Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва, Россия¹, Ташкентский педиатрический медицинский институт², Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии³**Цель исследования.** Изучить прогностическую значимость интратуморальных и стромальных CD4+TILs, CD8+TILs и их соотношения CD4+/CD8+TILs у больных с аденокарциномой желудка.**Материалы и методы.** С 2017 по 2018 год в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии 45 ранее нелеченых больных аденокарциномой желудка (25 – с I-III стадиями, 20 – с IV стадией) получили хирургическое/комбинированное лечение или самостоятельную химиотерапию, соответственно. Забор гистологического материала осуществлялся перед началом лечения. Исследовались интратуморальные (iTILs) и стромальные (sTILs) значения CD4+TILs; CD8+TILs, соотношения CD4+/CD8+TILs и их прогностическая значимость в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП).**Результаты.** За время наблюдения (16,4±6,2 месяца), CD4+/CD8+TILs явились факторами неблагоприятного прогноза для ВБП у больных I группы (p=0,035; HR=3,264, CI95%). Также, выявлено достоверное снижение содержания CD4+iTILs, CD8+iTILs, CD4+/CD8+iTILs и отсутствие CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs у больных метастатическим раком желудка (p=0,0003; p=0,000004; p=0,00001).**Выводы.** Полученные результаты говорят о возможности оценки CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs в качестве благоприятного фактора прогноза. В то же время, увеличение CD4+/CD8+iTILs является негативным фактором для ВБП больных ранним и местно- распространенным РЖ.**Ключевые слова:** аденокарцинома желудка, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; опухоль; CD4+TILs; CD8+TILs**ОШҚОЗОН САРАТОНИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЎСМА-ИНФИЛЬТРАЦИЯСИ ЛИМФОЦИТЛАРИНИНГ (TILS) ОМОН ҚОЛИШГА ТАЪСИРИ****Тадқиқот мақсади.** Ошқозон аденокарциномаси бўлган беморларда интратуморал ва стромал CD4 + TIL, CD8 + TILs ва уларнинг нисбатини CD4 + / CD8 + TILs ларнинг прогностик аҳамиятини ўрганиш.**Материал ва услублар.** 2017 йилдан 2018 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида ошқозон аденокарциномаси билан даволанган 45 нафар бемор (I-III босқичли 25 та, IV босқичли 20 та) тегишлича жарроҳлик/комбинирланган ёки мустақил кимётерапияни олган. Гистологик материални олиш даволашни бошлашдан аввал амалга оширилган. CD4 + TILs нинг интрамурал (iTILs) ва стромал (sTILs) аҳамияти, CD8 + TILs, CD4 + / CD8 + TILs га нисбати ва уларнинг умумий омон қолиш (ОҚ) ва ривожланишсиз омон қолишга (ПОҚ) бўлган прогностик аҳамияти текширилди.**Натижалар.** Кузатув даврида (16,4 ± 6,2 ой) CD4 + / CD8 + iTILs I гуруҳ беморларида ПОҚ учун ёмон прогноз омиллари бўлган (p = 0,035; HR = 3,264, CI95%). Шунингдек, метастатик ошқозон саратонига чалинган беморларда CD4 + iTILs, CD8 + iTILs, CD4 + / CD8 + iTILs ва CD4 + sTILs, CD8 + sTILs, CD4 + / CD8 + sTILs ларнинг сезиларли даражада пасайгани кузатилди (p = 0.0003; p = 0, 000004; p = 0.00001).**Хулоса.** Олинган натижалар CD4 + sTILs, CD8 + sTILs, CD4 + / CD8 + sTILs ни қулай прогноз омилли сифатида баҳолаш имкониятини кўрсатади. Шу билан бирга, CD4 + / CD8 + iTILs нинг қўлайиши ошқозон саратонини эрта ва маҳаллий даражада ривожланган беморларда ПОҚ учун салбий омил ҳисобланади.**Калит сўзлар:** ошқозон аденокарциномаси, ўсма инфильтрацияли лимфоцитлар, ўсма, CD4+TILs; CD8+TILs.**THE INFLUENCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES (TIL) ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER.****Purpose of the study.** To study the prognostic significance of intratumoral and stromal CD4+ TILs, CD8+ TILs and their ratio CD4+/CD8+ TILs in patients with gastric adenocarcinoma.**Materials and methods.** From 2017 to 2018, in the Tashkent city branch of the Republican specialized scientific and practical center of Oncology and Radiology, 45 previously untreated patients with gastric adenocarcinoma (25 - with stages I-III, 20 - with IV stages) received surgical/combined treatment or chemotherapy, respectively. The histological material was carried out before the treatment. Intratumoral (iTILs) and stromal (sTILs) values of CD4+ TILs; CD8+ TILs, CD4+/CD8+ TILs ratios were examined and their predictive value for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).**Results.** During the follow-up period (16.4 ± 6.2 months), CD4+/CD8+ iTILs were factors of poor prognosis for PFS in group I patients (p = 0.035; HR = 3.264, CI95%). Also, there was a significant decrease in the content of CD4+ iTILs, CD8+ iTILs, CD4+/CD8+ iTILs and the absence of CD4+ sTILs, CD8+ sTILs, CD4+/CD8+ sTILs in

patients with metastatic gastric cancer ($p = 0.0003$; $p = 0, 000004$; $p = 0.00001$).

Conclusions. The results obtained indicate the possibility of assessing CD4+ sTILs, CD8+ sTILs, CD4+/CD8+ sTILs as a favorable prognosis factor. At the same time, an increase in CD4+/CD8+ iTILs is a negative factor for PFS in patients with early and locally advanced gastric cancer.

Key words: gastric adenocarcinoma; tumor-infiltrating lymphocytes; tumor; CD4+TILs; CD8+ TILs

Актуальность. В структуре онкологических заболеваний в России, РЖ устойчиво занимает лидирующие позиции. Несмотря на снижение заболеваемости РЖ за последние 10 лет, около 40 тыс. россиян ежегодно умирают от этой патологии [1]. За год в РФ диагностируется 45–49 тыс. новых случаев рака желудка, что составляет более 11 % от всех злокачественных опухолей [2]. При этом, в России более чем у 70 % заболевших РЖ, где абсолютное большинство имеют местно- распространенные и диссеминированные формы заболевания [3,4], показатели 5-летней выживаемости в 2005г. после радикальных вмешательств в большинстве клиник не превышали 36,0 % [5–7]. По данным YaziciO, SendurMAetal., 5-летняя общая выживаемость (ОВ) РЖ в мире в 2016г. по-прежнему составляет не более 20–30% [8]. В то же время, при местно-распространенных опухолях примерно в 50% случаев после адъювантного лечения наблюдается местный / системный рецидив, где 5-летняя ОВ достигается только в 10–15% случаев [9]. При метастатическом процессе, паллиативная химиотерапия дает незначительный выигрыш с медианой ОВ приблизительно 8–10 месяцев [10]. И хотя, агрессивная хирургическая тактика и расширенные операции являются стандартом, при котором можно добиться полного излечения с воздействием на предположительно существующие даже на ранних стадиях имплантационные или гематогенные метастазы с помощью адъювантной, неоадъювантной, регионарной, внутриволостной химиотерапией, результаты все еще довольно скромны. Поэтому понятны стремления ученых, изучающих РЖ, найти «ключ» к пониманию возможностей патогенетической регуляции процессов роста и дифференцировки злокачественной клетки [11]. В последние годы появились попытки исследования биологических свойств опухоли и создания многофакторных систем прогноза РЖ, т. к. «классические» морфологические критерии прогноза не могут полностью объяснить все разнообразие биологических свойств опухоли и не всегда достаточно правильно предсказывают ее течение [12]. Особый интерес представляет оценка роли иммунной системы в контроле опухолевого роста и, соответственно, в прогнозе заболевания. Прогресс в этом направлении связан с углубленным исследованием субпопуляций опухоль-инфи-

трирующих лимфоцитов. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) могут являться потенциальными биомаркерами прогноза течения онкологического заболевания и эффективности консервативного лечения. В начале 1922 г. W.C. McCarty и соавт. [13] предложили рассматривать TILs как проявление противоопухолевой активности иммунной системы. В конце 1990-х гг. в серии работ было показано, что инфильтрация опухолей иммунными воспалительными клетками соответствовала прогрессированию опухоли. Позднее была подтверждена двойная роль TILs в микроокружении опухоли при прогрессировании. Так, TILs могут не только подавлять рост опухоли, разрушая трансформированные клетки либо ингибируя их рост, но также способствовать прогрессированию опухоли путем селекции иммунорезистентных клонов или посредством создания в микроокружении опухоли условий, способствующих ее росту [14]. Они обнаруживаются на морфологическом уровне в паренхиме опухоли, и оценка их субпопуляционного состава может быть проведена иммунологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. Наиболее важное значение придается исследованию субпопуляций Т-киллеров (CD8+) и Т-хелперов (CD4+). Корреляцию между TILs и клиническим исходом исследовали при многих злокачественных новообразованиях [15], раке толстой кишки [16], молочной железы [17], меланоме [18], раке яичников [19], поджелудочной железы [20] и т. д. Однако прогностическое значение TILs при ряде типов опухоли остается спорным. Сообщалось, что высокая плотность CD8+ Т-клеток в строме опухоли связана с более длительной общей выживаемостью, тогда как О. Kawai и соавт. показали, что только CD8+ Т-клетки в опухолевых гнездах связаны с выживанием пациентов [21]. J. Gos и соавт. сообщили, что уровень обоих типов CD8+ Т-клеток имеет прогностическую ценность для пациентов с раком легких [22]. Эти работы свидетельствуют о том, что в настоящее время стандартные клинические и морфологические факторы прогноза могут быть дополнены оценкой инфильтрации опухоли зрелыми Т-клетками. Следовательно, данное направление исследований представляется весьма актуальным, так как в перспективе может привести к установлению дополнительных факторов прогноза.

Цель исследования- изучение прогностической значимости субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, Т-хелперов- CD4+TILs, цитотоксических Т-клеток-CD8+TILs и их соотношения- CD4+/CD8+TILs методом иммуногистохимии у больных раком желудка. Кроме того, провести анализ TILs в зависимости от расположения иммунных клеток в опухолевой ткани – интра-туморальных (iTILs) и стромальных (sTILs).

Материалы и методы. Нами произведено проспективное исследование со случайным формированием выборки с включением больных аденокарциномой желудка на разных стадиях, проходивших лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии в период с 2017 по 2018 год.

Основные критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст пациентов старше 18 лет.
2. Морфологическая верификация опухоли-аденокарцинома желудка.

Основные критерии исключения пациентов из исследования:

1. Наличие в анамнезе воспалительных заболеваний за последние 3 месяца.
2. Поддерживающая антибактериальная и иммуномодулирующая терапия на момент включения в исследование.

Лечение проводилось согласно существующим стандартам (I–II, III стадия — хирургическое лечение; IV стадия — лекарственная терапия 1 линии).

На этапе исходной оценки всем пациентам был проведен стандартный комплекс обследований: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови (анализатор «Abbott Diagnostic», США: Cell-Dyn 3700 SL и Architect c8800), компьютерная томография с целью уточнения распространенности опухолевого процесса. Все пациенты имели удовлетворительный общий статус, определенный по шкале ECOG — 0–1 балл. Анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов у пациентов РЖ осуществлялся иммуногистохимическим методом (ИГХ) с целью определения показателей CD4+TILs, CD8+TILs; CD4+/CD8+TILs.

Иммуногистохимический анализ.

Срезы с парафиновых блоков наносились на поли-L-лизиновые стекла с последующей инкубацией их при температуре 35–37 °C в условиях термостата для их плотного прикрепления. Затем выполнялась депарафинизация материала в ксилоле, отмывание в 96% и 70% этиловых спиртах и дистиллиро-

ванной воде. После этого проводилась демаскировка антигенов при температуре 96°C в буфере Antigen Retrieval Solution (DAKO), pH-9,0. Впоследствии выполнялись ингибирование эндогенной пероксидазы 3% перекисью водорода, инкубация антител и выявление процесса связывания антиген-антитело осуществлялось при помощи системы визуализации Dako EnVision и диаминобензидина в качестве хромогена. Окрашивание ядер осуществлялось при помощи гематоксилина Майера. Оценка результатов исследования осуществлялась с помощью светового микроскопа Olympus CX41, камера DP72. Количество CD8-Т-лимфоцитов на препаратах подсчитывалось на 1 мм² (5 полей зрения при увеличении X400, окуляре WHB10X/20) двумя способами: только в опухолевой ткани и в опухолевой ткани и прилежащей строме, однако опухоль должна была занимать не менее 50% поля зрения.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета лицензионных программ Statistica for Windows v.10 (однофакторный анализ, корреляционный анализ по Спирмену, описательная статистика сравнения количественных показателей по Манна-Уитни, анализ Каплан-Майера) Категориальные переменные выражали в процентах и абсолютных значениях.

Статистическую значимость различий между количественными показателями вычисляли по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (допустимый уровень альфа-ошибки 5%). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Основные оцениваемые параметры

Основными конечными точками в данном исследовании были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Общую выживаемость (ОВ) определяли как время от момента постановки диагноза рака желудка до момента смерти пациента от любой причины либо до даты последнего контакта с больным.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определяли как время от начала лечения заболевания до времени регистрации роста имеющихся проявлений болезни либо появления новых метастатических очагов.

Показатели выживаемости рассчитыва-

ли из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости - с использованием log-rank теста. Характеристика пациентов.

Под нашим наблюдением находились 45 пациентов раком желудка, ранее не получавших лечение – 19 (42,2%) мужчин и 26 (57,8%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 37 до 80 лет (средний возраст $60,9 \pm 10,9$ лет, медиана 62 года). Из них, 25 пациентов РЖ (55,6%), получивших хирургическое лечение (группа I) и 20 пациентов (44,4%), получивших химиотерапевтическое лечение (группа II) в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии в 2017-2018 гг. Медиана наблюдения за больными составила 18,5 мес. [15,2; 20,4]. В I группе – 18,3 мес. [15,2; 19,2], во II- 19,5 мес. [8,7; 22,7]. При морфологическом обследовании у всех больных верифицирована аденокарцинома: у 5 пациентов (11,1%) опухоль имела низкую степень дифференцировки, у 14 (31,1%) – умеренную и у 26 пациентов (57,8%) – высокую.

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании криостатных срезов опухоли ($n=45$) проводили подсчет числа интратуморальных иммунокомпетентных клеток на площади $0,34 \text{ мм}^2$ отдельно в строме и паренхиме новообразования. При этом учитывали эпителиальные и стромальные поля с наиболее выраженной инфильтрацией. Подсчет осуществлялся двумя исследователями независимо друг от друга. Как результирующие показатели фиксировались средние арифметические по данным двух исследователей. Реакцию расценивали как слабую или отрицательную – <5 клеток в

поле зрения микроскопа, умеренную – 6-19 клеток или выраженную – >20 клеток [9]. Панель примененных антител («BD», США) была следующая:

1) CD45PE/Cy5/IgG1PE; 2) CD3PE/Cy5/CD8PE/CD4FITC; 3) CD3PE/Cy5/CD4PE/CD4FITC.

Хирургически удаленную опухоль ($n=25$) и материал, полученный при гастроскопии ($n=20$) дезинтегрировали, получали суспензию клеток на аппарате Medimashin («BD», США).

При исследовании показателей CD3+CD4+TILs и CD3+CD8+TILs учитывалось iTILs и sTILs расположение лимфоцитов.

Количество CD3+CD4+TILs клеток:

iTILs колебалось в пределах от 0 до $16,8 \text{ клеток/мм}^2$, средний показатель составил $3,0 \pm 5,2$, медиана 0,5 [0; 2,1]

sTILs - в пределах от 0 до $86,6 \text{ клеток/мм}^2$, средний показатель составил $11,3 \pm 17,0$, медиана 0,2 [0; 21,9]

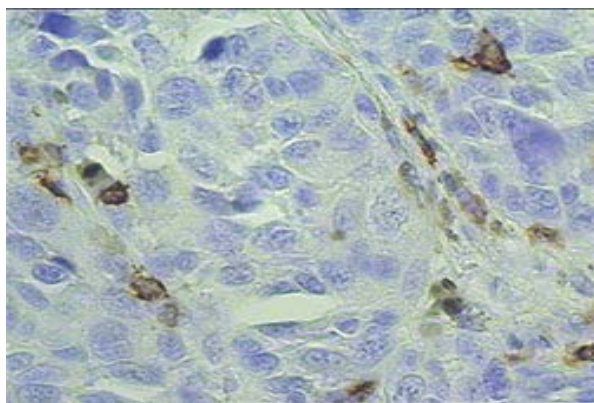
Количество CD3+CD8+TILs клеток:

iTILs колебалось в пределах от 0 до 124 клеток/мм^2 , средний показатель составил $19,8 \pm 29,8$, медиана 9 [1,1; 28,3]

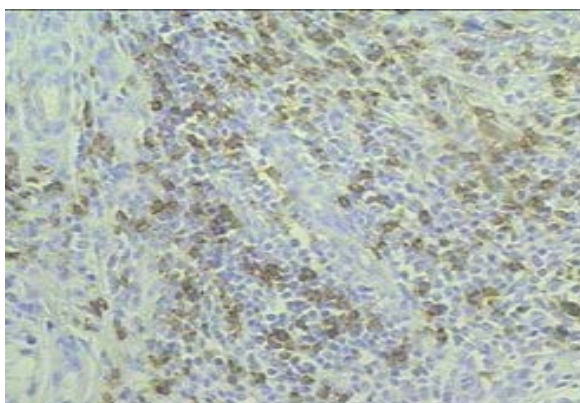
sTILs - в пределах от 0 до 174 клеток/мм^2 , средний показатель составил $22,4 \pm 34,6$, медиана 1,3 [0; 38,0]

Показатели содержания CD8+TILs в лимфоидном инфильтрате рака желудка.

В нашем исследовании наличие CD8+TILs, отмечалось в 23 (51,1%) исследуемых образцах гистологического материала как стромальная, так и интратуморально. В 9 образцах (20%) не обнаружено CD8+ Т-лимфоцитов ни в стромальном ни в интратуморальном пространстве, интратуморально не обнаружено в 11 (24,4%), стромально в 22 случаях (48,8%). (Рисунок 1)



А



Б

Рисунок 1. Иммуногистохимическая экспрессия CD8+Т-лимфоцитов в лимфоидном инфильтрате рака желудка. А – интратуморальная инфильтрация опухоли (x40) Б – перитуморальная инфильтрация опухоли (x20).

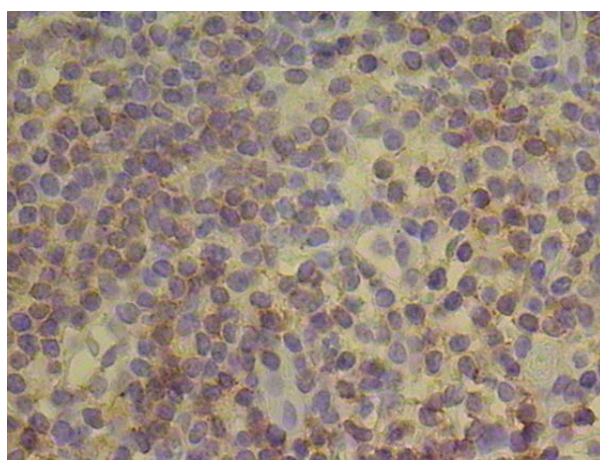
Интротуморальная инфильтрация опухоли CD8+TILs во всех случаях преобладала над стромальной инфильтрацией. В 27 (79,4%) случаях отмечалась диффузная интротуморальная лимфоидная инфильтрация CD8+TILs, в 7(20,5%) случаях – в виде отдельных очаговых скоплений лимфоидных клеток. Стромальная инфильтрация опухоли была представлена преимущественно незначительными скоплениями CD8+TILs (2-3 клетки), расположенными в соединительнотканых прослойках между гнездами клеток железистых клеток желудка, внутри гнезд клеток опухоли отмечались редкие единичные CD8+TILs.

Из рисунка 1 следует, что более высокие

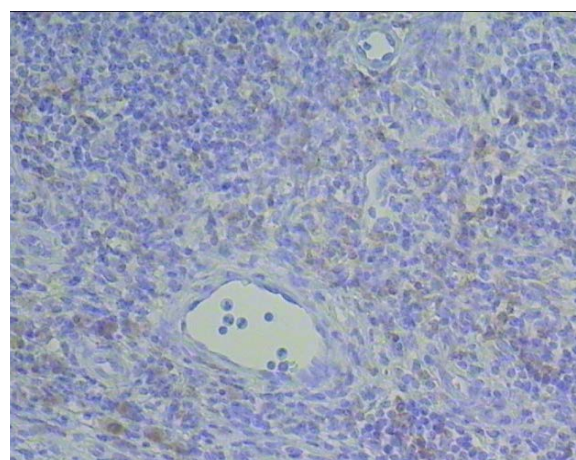
показатели CD8+TILs коррелировали с выраженной общей лимфоцитарной инфильтрацией опухоли.

Показатели содержания CD4+TILs в лимфоидном инфильтрате рака желудка.

В нашем исследовании наличие CD8+TILs, отмечалось в 25(55,5%) исследуемых образцах гистологического материала как стромально, так и интротуморально. В 22 образцах (48,8%) не обнаружено CD4+TILs ни в стромальном ни в интротуморальном пространстве, интротуморально не обнаружено в 14(31,1%), стромально в 20 случаях (44,4%). (Рисунок 2)



А



Б

Рисунок 2. Иммуногистохимическая экспрессия CD4+Т-лимфоцитов в лимфоидном инфильтрате рака желудка. А – интротуморальная инфильтрация опухоли (x20) Б – интротуморальная инфильтрация опухоли (x10).

Интротуморальная инфильтрация опухоли CD4+TILs имела диффузно-очаговый характер и во всех случаях преобладала над стромальной инфильтрацией. Интротуморальная инфильтрация опухоли была представлена преимущественно незначительными скоплениями CD4+TILs (2-3клетки), расположенными в соединительнотканых прослойках между гнездами железистых клеток желудка, внутри гнезд клеток опухоли отмечались редкие единичные CD4+TILs.

Показатели содержания CD4+/CD8+TILs в лимфоидном инфильтрате рака желудка.

В данном исследовании наличие CD4+/CD8+TILs отмечалось в 31 (68,8%) исследуемых образцах гистологического материала как стромально, так и интротуморально. В 14 образцах (31,1%) не обнаружено CD4+/CD8+TILs

ни в стромальном ни в интротуморальном пространстве, интротуморально не обнаружено в 9 (20%), стромально в 14 случаях (31,1%), соответственно.

Далее, при проведении подгруппового анализа – CD4+TILs, CD8+TILs и их соотношения CD4+/CD8+TILs, в частности их интротуморальных и стромальных значений, выявлено, что медиана CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs достоверно выше в I группе по сравнению со II, ($p=0,0003$; $p=0,000004$; $p=0,00001$), соответственно. При этом, наличие содержания CD4+sTILs, CD8+sTILs и CD4+/CD8+sTILs у пациентов II группы не найдено. (21,9vs.0; 38,0vs.0; 0,48vs.0). В то же время, медиана CD4+iTILs и CD8+iTILs также достоверно ниже у пациентов с метастатическим РЖ ($p=0,02$, $R=0,70$; $p=0,0027$, $R=0,65$) (Таблица 1).

Таблица 1.

Показатели опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) у больных I и II групп.

Показатели клеточного иммунитета в ткани		Хирургическая группа (I) (n=25)		Химиотерапевтическая группа (II) (n=20)		p	Всего	
		Медиана	Квартили	Медиана	Квартили		Медиана	Квартили
CD4+ TILs (кл/п.зр)	CD4+TILs	22,2	10,5 – 38,5	0,4	0 – 1,1	0,0000001	6,0	0,4 – 22,5
	CD4+iTILs	1,1	0,4 – 7,4	0,2	0 – 1,1	0,021	0,5	0 – 2,1
	CD4+sTILs	21,9	7,7 – 26,5	0	0 – 0	0,0000003	0,2	0 – 21,9
CD8+ TILs (кл/п.зр)	CD8+TILs	53,5	39,1 – 106,9	3,0	0 – 9,0	0,0000002	16,6	1,7 – 64,8
	CD8+iTILs	24,1	4,9 – 37,3	3,0	0 – 9,0	0,0027	9,0	1,1 – 28,3
	CD8+sTILs	38,0	11,7 – 54,9	0	0 – 0	0,0000004	1,3	0 – 38,0
CD4+/CD8+ TILs (кл/п.зр)	CD4+/CD8+TILs	0,35	0,19 – 0,54	0,04	0 – 0,32	0,000001	0,23	00 – 0,47
	CD4+/CD8+iTILs	0,06	0,007 – 0,59	0,04	0 – 0,27	0,157	0,04	0 – 0,38
	CD4+/CD8+sTILs	0,48	0,20 – 0,61	0	0 – 0	0,002	0	0 – 0,50

После, при проведении анализа соотношения расположения иммунных клеток в опухолевой ткани отмечено, что для больных I группы характерно преобладание содержания CD4+sTILs, CD8+sTILs - 80%vs.5,0% и 52%vs.0%, соответственно. В то же время, равнозначное число (+/-10%) интратуморальных и стромальных иммунных клеток для CD4+TILs, CD8+TILs преимущественно встречалось у па-

циентов II группы, 55% и 35%, соответственно. (Рис. 3)

Для соотношения CD4+/CD8+TILs отмечена аналогичная закономерность. Для больных I группы характерно преобладание CD4+/CD8+sTILs содержания иммунных клеток -60,0%vs.15,0%, равнозначное число (+/-10%) iTILs и sTILs отмечено у больных II группы – 45,0% vs.12,0%.

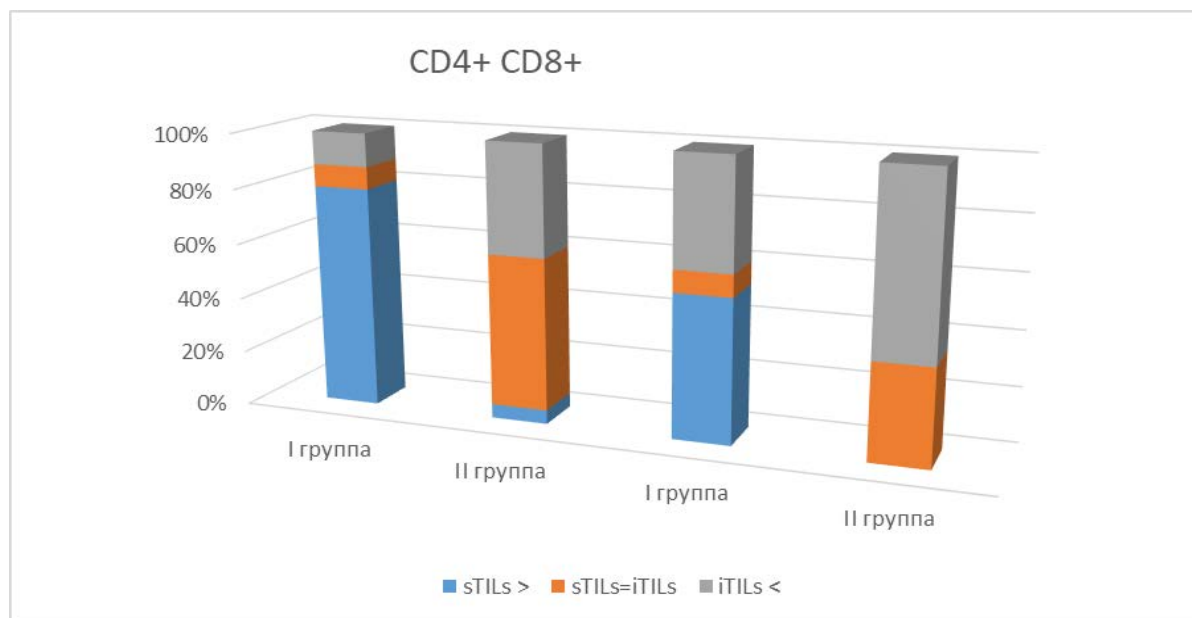


Рисунок 3. Соотношение CD4+TILs, CD8+TILs и CD4+/CD8+TILs в зависимости от распределения иммунных клеток.

Далее, при проведении подгруппового анализа методом Вилкоксона соотношения iTILs и sTILs расположения CD4+TILs, CD8+TILs и CD4+/CD8+TILs достоверных различий не найдено. При оценке TILs относительно таких

клинических факторов, как возраст, пол, стадия заболевания, степень дифференцировки (G) и тип Lauren у 45 пациентов РЖ, сила корреляции отмечена только для CD8+TILs. При этом, сильная сила корреляции наблюдается,

когда, при увеличении стадии заболевания снижается CD8+ sTILs ($R = -0,65$).

Таким образом, снижение содержания интратуморальных и отсутствие стромальных CD4+TILs, CD8+TILs, CD4+/CD8+TILs характерно для пациентов с метастатическим раком желудка. Кроме этого, для больных II группы характерны равнозначные значения iTILs и sTILs.

Оценка выживаемости

Завремя наблюдения 18,5мес. [15,2;

20,4], летальность составила 28,9% (13/45) – 12% (3/25) – в I группе и 50% (10/20) – во II ($p=0,007$). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 29 (62,2%) пациентов, у 20 пациентов (100%) II группы против 9 (36%) – I группы. Общая 1-летняя выживаемость пациентов I группы составила $92,0 \pm 5,4\%$; II группы – $70,0 \pm 10,2\%$. 1-летняя выживаемость без прогрессирования для I и II групп составила $64,0 \pm 9,6\%$ и $10,0 \pm 6,7\%$, соответственно. (Рисунок 4)

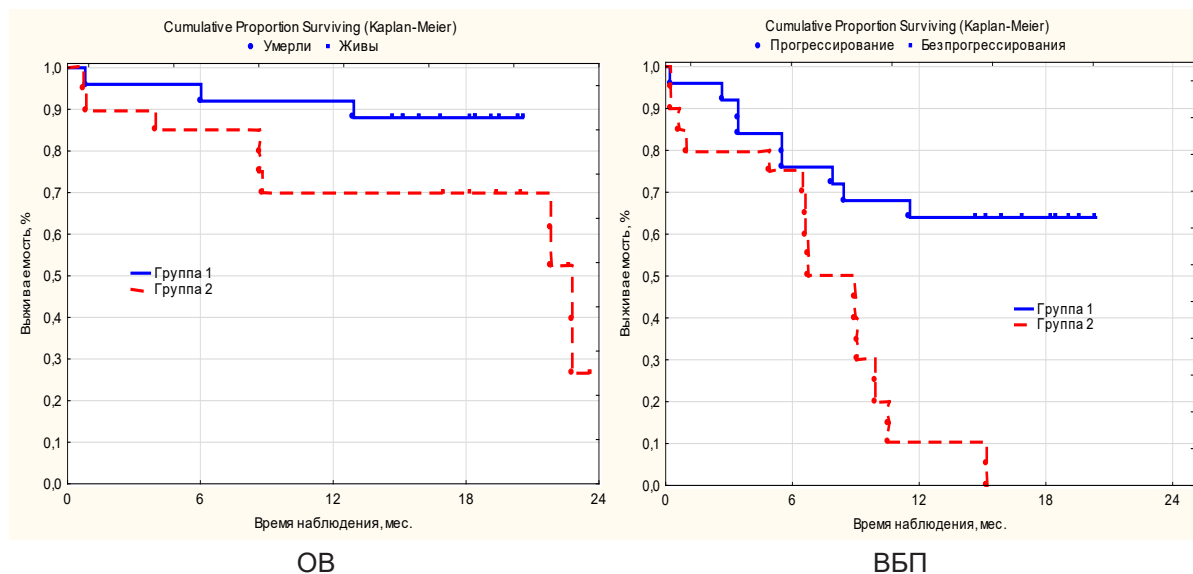


Рис 4. Общая выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования у больных I и II групп

Для определения независимых прогностических признаков, влияющих на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ), нами был выполнен последовательный регрессионный анализ Кокса. В него были включены все переменные из однофакторного анализа с уровнем $p < 0,05$. Результаты анализа выявили, что CD4+/CD8+iTILs являются фактором неблагоприятного исхода для выживаемости без прогрессирования у больных ранним и местно-распространенным РЖ. ($p=0,035$; $HR=3,264$, $CI95\%$)

Обсуждение.

Иммунная система и клетки, инфильтрирующие опухоль, являются объектом активного изучения [23-25], поскольку им отводится ключевая роль в формировании противоопухолевого иммунитета. По данным недавнего метаанализа, включавшего 22 исследований и более 2900 тыс. образцов рака желудка, выявлено позитивное влияние CD4+TILs и CD8+TILs на ОВ (CD4+ $HR=0,70$, 95%, ДИ 0,55–0,90; CD8+ $HR=0,63$, 95%, ДИ 0,48–0,83)[26]. Кроме того, в данном мета-анализе высокая экспрессия

CD8+T-лимфоцитов была самым сильным предиктором увеличения выживаемости. Однако, в исследовании ShenZ, ZhouS при анализе 133 образцов ткани больных раком желудка корреляция CD4 +TILs и CD8+TILs с общей выживаемостью не найдена. [27] В рамках данного исследования, соотношение CD4+/CD8+iTILs является фактором негативного прогноза для ВБП у больных ранними и местно-распространенными формами рака желудка. Соответственно, определение влияния иммунных клеток в зависимости от их расположения в опухолевой ткани доказывает актуальность вопроса. Определение типов, плотности и расположения иммунных клеток также имеет большее прогностическое значение. В наблюдении Kang et.al. [28], авторы предположили, что sTILs можно определить как область стромы опухоли, содержащую инфильтрирующие мононуклеарные воспалительные клетки, тогда как iTILs можно определить как интраэпителиальные лимфоциты или мононуклеарные клетки в опухолевых клетках. В результате они выявили, что sTILs можно использовать

для прогнозирования ВБП. Напротив, другое исследование показало, что увеличение iTILs коррелирует с улучшением показателей выживаемости. [29] По факту, sTILs хорошо известны как более точный и воспроизводимый параметр при раке молочной железы [30]. Это согласуется с результатами нашего исследования, где наличие CD4+sTILs, CD8+sTILs является фактором благоприятного прогноза и встречается у больных с локальными и местно-распространенными формами РЖ. ($p=0,000003$; $p=0,000004$). Однако, в научных кругах нет единого мнения о лучшем распределении TILs для прогнозирования выживаемости при раке желудка. Поэтому методология интерпретации TIL и предельных значений для рака желудка нуждается в стандартизации.

Таким образом, несмотря на то, что TILs могут быть легко обнаружены путем анализа слайдов срезов опухоли, окрашенных методом иммуногистохимии, необходимо точное определение плотности и распределения лимфоцитов внутри и вокруг клеток рака желудка. Очевидно, что различные типы инфильтрирующих клеток имеют различную предиктивную и прогностическую значимость.

Таким образом, несмотря на то, что TILs могут быть легко обнаружены путем анализа слайдов срезов опухоли, окрашенных методом иммуногистохимии, необходимо точное определение плотности и распределения лимфоцитов внутри и вокруг клеток рака желудка. Очевидно, что различные типы инфильтрирующих клеток имеют различную предиктивную и прогностическую значимость.

Литература.

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. No 2. (прил. 1). С. 52–90.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, No 1. С. 4–10.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2006. Т. 17 (3). С. 132.
4. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. 2001. Т. (3). С. 2–8.
5. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Рецидивы рака желудка: закономерности развития, профилактика и лечение // Российский онкологический журнал. 2005. Т. 6. С. 47–52.
6. Стилиди И.С., Неред С.Н., Рябов А.Б. Рак желудка // Проблемы клинической медицины. 2005. Т. 4. С. 16–20.
7. Тарасов В.А., Виноградов М.В., Клечиков В.З. и др. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка // Практическая онкология. 2001. Т. 3. С. 52–58.
8. Yazici O, Sendur MA, Ozdemir N, Aksoy S. Targeted therapies in gastric cancer and future perspectives. World journal of gastroenterology 2016 Jan 14;22(2):471–89.
9. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Gastric cancer: ESMO- ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi57–vi63
10. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009; 20: 1529–1534
11. Никулин М.П., Сельчук В.Ю. Рак желудка // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11 (26). С. 1441–1449.
12. Kim J.S., Kim M.A., Kim T.M. et al. Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival // British journal of cancer. 2009. V. 100. P. 732–738.
13. McCarty W.C. Principles of prognosis in cancer. JAMA. 1931; 96: 30–3.
14. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011; 331: 1565–70.
15. Al-Shibli K.I., Donnem T., Al-Saad S., Persson M. et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 5220–27.
16. Mlecnik B., Tosolini M., Kirilovsky A., Berger A. et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. J Clin Oncol. 2011; 29: 610–18.
17. Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G., Macmillan R.D. et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. J Clin. Oncol. 2011; 29: 1949–55.
18. Mackensen A., Ferradini L., Carcelain G., Triebel F. et al. Evidence for in situ amplification of cytotoxic T-lymphocytes with antitumor activity in a human regressive melanoma. Cancer Res. 1993; 53: 3569–73.
19. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D., Gimotty P.A. et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 2003; 348: 203–13.
20. Fukunaga A., Miyamoto M., Cho Y., Murakami S. et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. Pancreas. 2004; 28: e26–31.
21. Kawai O., Ishii G., Kubota K., Murata Y. et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2008; 113:

1387–95.

22. 22.Goc J., Germain C., Vo-Bourgais T.K., Lupo A. et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2014; 74: 705–15.

23. 23.Бережная Н. М. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения// *Онкология.* 2009 гТ.1, No 2. Стр 86-93.

24. 24.Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420 (6917):860-7

25. 25.Takenaka Y., Oya R., Kitamiura T., Ashida N., Shimizu K., Takemura K., Yamamoto Y., Uno A. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis // *Head Neck.* 2018 Dec;40 (12):2714-2723. doi: 10.1002 / hed.25366.

26. 26.Lee JS, Won HS, Sun S, Hong JH, Ko YH. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(32): e11769. doi:10.1097/MD.00000000000011769

27. 27.Shen Z, Zhou S, Wang Y, et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+Treg numbers and Foxp3+/CD8+ratio is associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136:1585–1595.

28. 28.Kang BW, Seo AN, Yoon S, Bae HI, Jeon SW, Kwon OK, Chung HY, Yu W, Kang H, Kim JG. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27:494–501. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

29. 29.Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, Halling KC, Smyrk TC. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol.* 2003; 16:641–651.

30. 30.Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26:259–271.

УДК:618.146-006.6-06-07.

ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ДЛЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Ортикова.Х.У., Джуроев.М.Д.

Самаркандского филиала республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии

Актуальность. Проблемы рецидива рака шейки матки обусловлены высоким показателем заболеваемости и его рецидива в первые два года после окончания лечения. Ежегодно в мире регистрируются 529800 новых больных раком шейки матки

Цель исследования. Изучение клеточного иммунного ответа для раннего прогнозирования рецидива рака шейки матки

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование у 57 больных с диагнозом раком шейки матки со стадией T16NxMo-T26NxMo, которые получали комплексное лечение в условиях СФРСНПМ-ЦОиР за период 2010-2017 гг. Больные были разделены на 2 группы: 1-группа с рецидивом n=31 (54.3%), 2 группа без рецидива n=26 (45.6%). Использованы были архивные данные патоморфологической лаборатории, истории болезни и амбулаторных карт.

Результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов. В первой группе у 31 больного при исследовании CD3 маркер был выявлен с низким лимфоидным инфильтратом 16(51.6%) и интенсивным лимфоидным инфильтратом -2 (6.4%). У второй половины этой же группы при исследовании CD20 с низким лимфоидным инфильтратом - 12(38,1%) и интенсивным лимфоидным инфильтратом -1 (3,2%). Во второй группе у 26 больных CD3 маркер был выявлен с низким лимфоидным инфильтратом -8 (30,8%) и интенсивным лимфоидным инфильтратом -5(16%). У другой половины этой же группы больных CD20 с низким лимфоидным инфильтратом -9 (34%) и интенсивным лимфоидным инфильтратом -4(19,2%). Пациенты с рецидивом РШМ, обычно имели низкую плотность иммунных клеток, присутствующие в биоптатах.

Вывод. Повышенная клеточная плотность CD3 и CD20 была обнаружена у больных без рецидива рака шейки матки, а у больных с рецидивом тяжелой течения болезни низкая лимфоидная плотность. Значение CD3 и CD20 можно использовать в качестве потенциальных прогностических биомаркеров, тогда как результаты являются многообещающими для адъювантной иммунотерапии и в диагностике раннего рецидива рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, CD-3, CD20, биопсия, ретроспективное исследование.

БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ ҚАЙТАЛАНИШНИНГ ЭРТА ПРОГНОЗИДА ҲУЖАЙРАВИЙ ИММУН ЖАВОБНИНГ АҲАМИЯТИ

Долзарблиги. Бачадон бўйни саратони қайталаниш муаммолари касаллик кўрсаткичларининг юқорилиги ва ўтказилган даво муолажаларидан сўнг охириги икки йил давомида унинг қайталаниши билан боғлиқ. Ҳар йили дунёда бачадон бўйни саратони билан 529800 беморлар қайд қилинади.

Изланиш мақсади: бачадон бўйни саратони қайталанишининг эрта прогнозлаш мақсадида ҳужайравий иммун жавобни ўрганиш.

Материал ва усуллар: РИОваРИАТМСФ да 2010-2017 йилларда бачадон бўйни саратони T16NxMo-T26NxMo босқичлари билан касалланган 57 та беморларнинг касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинди. Беморлар икки гуруҳга бўлинди, 1-гуруҳ касаллигининг қайталаниши билан n=31 (54,3%), 2 гуруҳ қайталаниш белгиларисиз n=26 (45,7%). Патоморфологик лаборатория, касаллик тарихи ва амбулатор карталарнинг архив маълумотларидан фойдаланилди.

Натижалар: лимфоцитлар умумий миқдоридан фоизларда ифодаланди. Биринчи гуруҳдаги 31 беморда текширилганда CD3 маркер паст лимфоид инфильтрат билан аниқланди 16(51,6%) ва интенсив лимфоидинфильтрат билан-2 (6,4%) аниқланди. Иккинчи гуруҳнинг ярмида CD-20 текширув натижалари паст лимфоидинфильтрат- 12 (38,1%) ва интенсив лимфоид инфильтрат-1(3,2%) ҳолатда аниқланди. Иккинчи гуруҳдаги 26 беморларда CD3 маркер паст лимфоидинфильтрат ҳолати -8 (30,8%) ва интенсив лимфоидинфильтрат-5(16%) ҳолатда аниқланди. Бу гуруҳнинг қолган ярмида CD20 паст лимфоидинфильтрат-9 (34%) ҳолатда ва интенсив лимфоид инфильтрат-4(19,2%) ҳолатда аниқланди. Бачадон бўйни саратони қайталаниши бўлган беморларнинг биоптатада иммун зичлигининг пастлиги аниқланди.

Хулоса: юқори иммун зичлик CD3 ва CD20 қайталаниш кузатилмаган беморларда юқори, касаллигининг қайталаниши ва касаллигининг оғир кечиши бўлган беморларда эса иммун зичлик паст кўрсаткичлари намоён бўлди. CD3 ва CD20 кўрсаткичларини прогностик биомаркер сифатида ишлатиш мумкин ва бу адъювант иммунотерапия ўтказиш ва бачадон бўйни саратонини эрта рецидивини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: бачадон бўйни саратони, CD-3, CD-20, биопсия, лимфоид инфильтрат, ҳужайравий иммунитет.

THE VALUE OF THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE FOR THE EARLY PREDICTION OF RECURRENCE OF CERVICAL CANCER

Relevance: Problem of recurrent cervical cancer is due to the high rate of the disease and its recurrence in the first two years after the end of treatment. Every year 529,800 new patients with cervical cancer are registered worldwide.

Purpose of research: Study of cellular immune response for early prediction of cervical cancer recurrence.

Materials and methods. A retrospective study of 57 patients diagnosed with cervical cancer on stages T1b-NxMo-T2bNxMo was conducted, who got complex treatment in RSSPMCOR in the period 2010-2017. The patients were divided into group 1 with relapse n=31 (54.3%), group 2 without relapse n=26 (45.6%). Archived data from the pathology laboratory, medical history, and outpatient records were used.

The results were expressed in a percentage from the total number of lymphocytes. In the first group, the CD3 marker was detected in 31 patients with low lymphoid infiltrate 16 (51.6%) and intense lymphoid infiltrate -2 (6.4%). In the second half of the same group, CD20 was studied with low lymphoid infiltrate-12(38.1%) and intense lymphoid infiltrate-1 (3.2%). In the second group, the CD3 marker was detected in 26 patients with low lymphoid infiltrate -8 (30.8%) and intense lymphoid infiltrate -5(16%). In the other half of the same group of CD20 patients with low lymphoid infiltrate -9 (34%) and intense lymphoid infiltrate -4 (19.2%). Patients with recurrent cervical cancer usually had a low density of immune cells presented in the biopsies.

Conclusion: Increased cell density of CD3 and CD20 was found in patients with non-recurrent cervical cancer, and in patients with relapsed and severe disease, low lymphoid density. The value of CD3 and CD20 can be used as potential predictive biomarkers, while the results are promising for adjuvant immunotherapy and in the diagnosis of early recurrence of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, CD3, CD20, biopsy, retrospective study.

Введение. Установлено, что рак шейки матки имеет повышенную заболеваемость и смертность женщин по всему миру. Несмотря на комплексное лечение согласно стратификации, риск рецидива отмечается практически у 40% больных [1]. Более того, даже новые и перспективные методы лечения для предотвращения развития рецидива, оказывают защитные эффекты только у особых категорий пациентов [2].

На сегодняшний день имеются несколько хорошо известных прогностических факторов (клиническая стадия, состояние лимфатических узлов, размер опухоли и глубина инвазии, bcl-2, p53, KI-67, VEGF), но они не всегда указывают на повышение риска рецидива у больных раком шейки матки.

Несмотря на последние достижения в иммунных механизмах рака шейки матки (РШМ), рецидив все еще остается актуальной проблемой, и признание новых прогностических биомаркеров является существенным. Поскольку иммунный ответ на рак считается одним из важных параметром, оценка локального клеточного иммунного ответа имеет решающее значение для выбора больных, которым в будущем возможна будет необходимость в разработке новых адъювантных схем лечения включая иммунотерапию [2, 3].

Получение доскональных и подробных информации об опухоль-ассоциированных лимфоцитах, состояние которых и отвечает за клеточную иммунную систему у пациентов с рецидивом рака шейки матки имеет актуальную цель. Различные подмножества иммунных клеток, в основном Т-клетки и В-клетки в биоптатах показали некоторые противоречивые данные, большинство авторов приходят к мнению что внутри- и перипухолевые инфильтрации иммунных клеток связаны с улучшением клинического исхода у больных раком

[4-12].

Цель. Изучить возможные различия в первичном клеточном иммунном ответе между раком шейки матки с рецидивом и без него.

Материал и методы. Мы провели ретроспективное исследование у 57 больных с диагнозом рак шейки матки со стадией T1bNxMo-T2bNxMo, которые получали комплексное лечение в условиях Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра и его Самаркандского областного филиала за период 2010-2017 гг. Больные ретроспективно были разделены на 2 группы сравнения. 1-группа с рецидивом n=31 (54.3%), 2 группа без рецидива n=26 (45.6%). Средний возраст составил $46,4 \pm 5,53$ года. Базовая информация была получена из следующих источников: данные объективного статуса на момент обследования и лечения, анализа амбулаторных карт, историй болезни, операционного журнала, архивных данных и основным исследованием были данные патоморфологической лаборатории. Данные динамических наблюдений, опроса больных, запросов в онкологические диспансеры и онкологические кабинеты.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах в лаборатории: ООО «PremiumDiagnostics», адрес г.Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А.

Чтобы определить интересующие иммунные клетки, конкретные антигены, экспрессированные на клеточной поверхности, детектировали с использованием ИГХ, исходя из того, что идентификация тканевого антигена возможна при использовании соответствующих антител. Используемые первичные антитела (DAKO) были мышиные моноклональные антитела против человека; CD3 — это пан-Т-клетка маркер, CD20 экспрессируется

на зрелых В-клетках. Характерным антигеном Т-клеток является CD3, а в качестве маркера В-клеток используется CD20, который является негликозилированным фосфопротеином, экспрессируемым на мембране зрелых В-клеток. Важно одновременное сбалансированное взаимодействие Т- и В-клеточного местного иммунного ответа.

ИГХ проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Becton Dickinson. Индекс вычисляли по формуле CD3+/CD20+. Результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов.

Плотность профиля иммунных клеток дополнительно оценивалась в баллах между «0» и «3» были назначены как: «0» означает отсутствие лимфоидного инфильтрата, «1+» низ-

кий, «2+» интенсивный и «3+» интенсивный инфильтрат с лимфоидными фолликулами.

Для проведения статистического анализа применялся пакет прикладного программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 17.0 (США). Статистически значимыми считали результаты, при которых значение $p < 0,05$. В некоторых случаях, рассчитывали 95% интервал достоверности (ДИ 95%) и использовали его для определения достоверности полученных результатов.

Результаты. Наши результаты демонстрируют широкую вариабельность среди опухолей по количеству CD3 + Т-клеток (медиана: 214,00 (0–999), CD20 + В-клеток (29,50 (0–1152) на 1 мм²

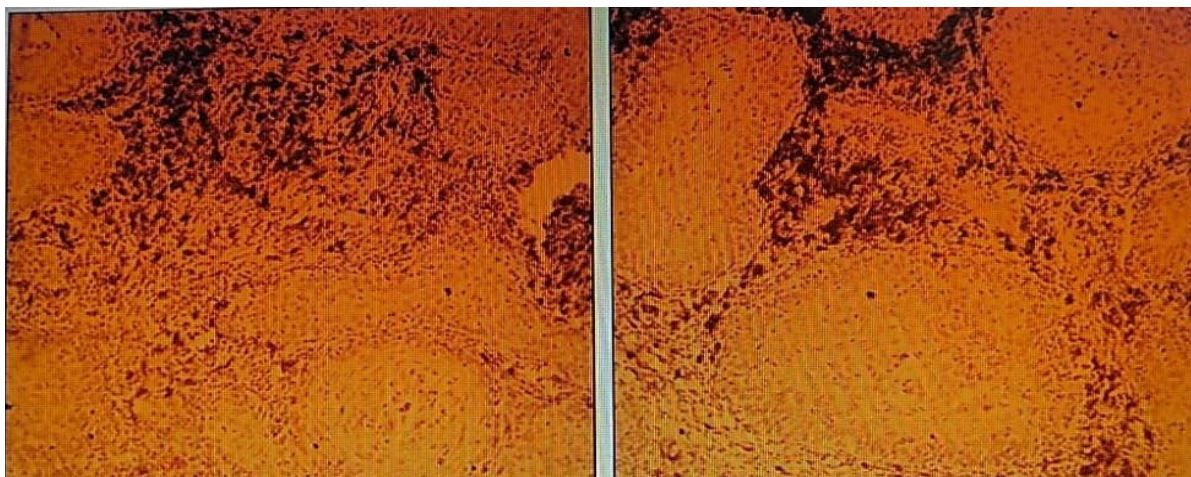


Рис. ИГХ CD20. «3+» позитивная реакция. Лимфоидная ткань окрашена в коричневый цвет. РШМ без рецидива.

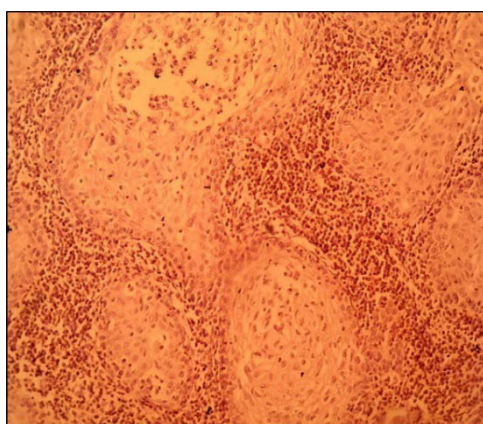


Рис. ИГХ CD 20. «0»-отсутствие лимфоидного инфильтрата. Рецидивная форма

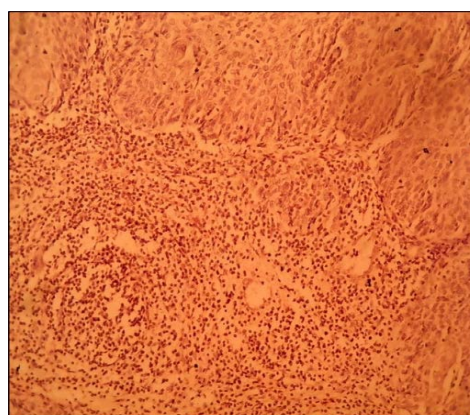


Рис. ИГХ CD 20. «1+» низкий лимфоидный инфильтрат. Рецидивная форма

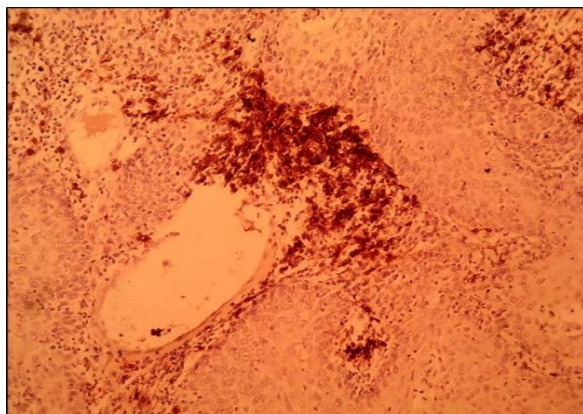


Рис. ИГХ CD3. "3+" позитивная реакция. Лимфоидная ткань окрашена в коричневый цвет. РШМ без рецидива.

Мы обнаружили прямую корреляцию между числом CD20⁺ макрофагов и числом CD3⁺ Т-клеток ($S = 0,57$; $p = 0,0001$) или количеством CD20⁺ В-клетки ($S = 0,51$; $p = 0,0001$), особенно между числом

Таблица 1.

Пациенты с рецидивом РШМ

Вариант	РШМ без рецидива n=26	С рецидивом РШМ n=31
CD3		
Низкий лимфоидный инфильтрат	8 (30,8%)	16 (51,6%)
Интенсивный лимфоидный инфильтрат	4 (15,3%)	2 (6,4%)
CD20		
Низкий лимфоидный инфильтрат	9 (34,6%)	12 (38,1%)
Интенсивный лимфоидный инфильтрат	5 (19,2%)	1 (3,2%)

D3⁺ Т-клеток и количеством CD20⁺ В-клеток ($S = 0,71$; $p = 0,0001$).

Таблица №1 - Распределение пациентов по рецидивности и факторам иммунного ответа.

Пациенты с рецидивом РШМ, обычно имели низкую плотность иммунных клеток, присутствующие в биоптатах (таблица 1).

В группе без рецидива РШМ у 30,8% больных отмечен низкий уровень инфильтратов CD3⁺, в 51,6% низкая CD20⁺. Только ограниченная доля пациентов в группе рецидива показала интенсивные инфильтраты, 6,4% для CD3⁺, 3,2% для CD20⁺. Случаи без рецидива обычно представлен с более интенсивным иммунным инфильтратом.

В то же время косвенные корреляции между местным клеточным иммунным ответом и рецидивом также сообщалось о заболевании: $r_1 = -0,388$ для CD3⁺, $r_2 = -0,369$ для CD20⁺. Рецидив был связан с низким клеточным иммунным ответом. Все вышеупомянутые корреляции были статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Статистически значимые различия между экспрессией CD3⁺, CD20⁺ также продемонстрировали, что среди РШМ с рецидивом и без него:

$z_1 = -2,98$, $p < 0,002$, для CD3⁺; $z_2 = -2,59$, $p < 0,006$, плотности CD3⁺ как внутри-, так и

периопухоловой ткани; кроме того, согласно множественной регрессии модель, CD3⁺ можно рассматривать как мощный прогностический фактор рецидива ($F = 10,56$; $p < 0,001$).

Мы выявили несколько различий в плотности иммунных клеток и, следовательно, в клеточном иммунном ответе между пациентами с рецидивом и без рецидива рака шейки матки.

Как правило, более высокие плотности иммунных клеток имели место у больных без рецидива, в то время как более низкие плотности во всех двух упомянутых клеточных подтипов были связаны с рецидивом. Более половины наших пациентов, подвергшихся рецидиву болезни, представлены с низкими Т-клетками CD3⁺ и В-клетками CD20⁺.

Корреляции, описанные между CD3⁺, CD20⁺ экспрессией и рецидивом, даже если они умеренные, являются статистически значимыми на уровне «р» менее 0,05. Высокая клеточная плотность связана с выживаемостью при РШМ, в то время как рецидив связан с низким клеточным иммунным ответом.

Мы продемонстрировали, что CD3⁺ является мощным прогностическим фактором

для рецидива с использованием нескольких регрессионных моделей (ANOVA: $F = 10,56$; $p < 0,001$).

Выводы. Исходя из наших исследований, различия клеточного иммунитета играет значительную роль. У больных без рецидивов наблюдалось повышенная клеточная плотность CD3 и CD20, а у больных с рецидивами тяжелым течением болезни низкая лимфоидная плотность.

Мы должны отметить, что в нашем исследовании, самый сильный предсказатель прогноза - количество клеток CD3 + на мм².

Как продемонстрировали наши результаты, количество CD3 + Т-лимфоцитов инфильтри-

рующая опухолевая ткань повышает выживаемость как для стадия IB шейки матки, так для стадии II B. CD3 + и CD 20 представляет собой независимый фактор выживаемости у больных в безрецидивном периоде.

Таким образом, были продемонстрированы основные различия в клеточном иммунном ответе у пациентов раком шейки матки с рецидивом и без него в течение 7 лет. CD3 и CD20 можно использовать в качестве потенциальных прогностических биомаркеров, тогда как результаты являются многообещающими для адъювантной иммунотерапии.

Литература.

1. HATCH D. K., FU Y. S., Cervical and vaginal cancer. In: BEREK J. S. (ed), Novak's Gynecology, Callisto Medical Press, Turkey, 2009, 1111–1155.
2. MONIE A., HUNG C. F., WU T. C., Preventive and therapeutic HPV vaccines, Curr Opin Invest Drugs, 2017, 8(12):1038–1050.
3. GONGALVES M. A. G., DONADI E. A., Immune cellular response to HPV: current concepts, Braz Journal Infect Dis, 2014, 8(1):1–9.
4. BETHWAITE P. B., HOLLOWAY L. J., THORNTON A., DELAHUNT B., Infiltration by immunocompetent cells in early stage invasive carcinoma of the uterine cervix: a prognostic study, Pathology, 1996, 28(4):321–327.
5. BELL M. C., EDWARDS R. P., PARTRIGE E. E., KUYKENDALL K., CONNER W., GORE H., TURBAT-HERRARA E., CROWLEYNOWICK P. A., CD8+ T lymphocytes are recruited to neoplastic cervix, J Clin Immunol, 2015, 15(3):130–136.
6. CHAO H. T., WANG P. H., TSENG L. Y., LAI C. R., CHIANG S. C., YUAN C. C., Lymphocyte-infiltrated FIGO Stage IIB squamous cell carcinoma of the cervix is a prominent factor for disease-free survival, Eur J Gynaecol Oncol, 1999, 20(2):136–140.
7. MONNIER-BENOIT S., MAUNY F., RIETHMULLER D., GUERRINI J. S., CĂPÎLNA M., FÉLIX S., SEILLÈS E., MOUGIN C., PRÉTET J. L., Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cells subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix, Gynecol Oncol, 2016, 102(1):22–31.
8. NEDERGAARD B. S., NIELSEN K., NYENGAARD J. R., LADEKARL M., Stereologic estimation of the total numbers, the composition and the anatomic distribution of lymphocytes in cone biopsies from patients with stage I squamous cell carcinoma of the cervix uteri, APMIS, 2007, 115(12):1321–1330.
9. NEDERGAARD B. S., LADEKARL M., THOMSEN H. F., NYENGAARD J. R., NIELSEN K., Low density of CD3+, CD4+ and CD8+ cells is associated with increased risk of relapse in squamous cell cervical cancer, Br J Cancer, 2017, 97(8):1135–1138.
10. NEDERGAARD B. S., LADEKARL M., NYENGAARD J. R., NIELSEN K., A comparative study of cellular immune response in patients with stage IB cervical squamous cell carcinoma. Low number of several immune cell subtypes are strongly associated with relapse of disease within 5 years, Gynecol Oncol, 2008, 108(1):106–111.
11. PIERSMA S. J., JORDANOVA E. S., VAN POELGEEST M. I. E., KWAPPENBERG K. M. C., VAN DER HULST J. M., DRIJFHOUT J. W., MELIEF C. J. M., KENTER G. G., FLEUREN G. J., OFFRINGA R., VAN DER BURG S. H., High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer, Cancer Res, 2007, 67(1):354–361.
12. SHEU B. C., HSU S. M., HO H. N., LIN R. H., TORNG P. L., HUANG S. C., Reversed CD4/CD8 ration of tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with the progression of human cervical carcinoma, Cancer, 1999, 86(8):1537–1543.

УДК: 616.6-006.6-072.1

ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Гильдиева М.С., Бойко Е.В., Садыков Р.Р., Имамов О.А., Хошимов Р.А.****Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии**

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НИРМП) остается для онкологов проблемной областью лечения. В Европейских странах цистоскопия в белом свете (ЦБС) и трансуретральная резекция (ТУР) считаются «золотым стандартом» для обнаружения НИРМП. Фотодинамическая диагностика (ФДД) может превосходить ЦБС в показателях выявления и безрецидивного выживания. Однако исследования, проведенные по этой тематике, на сегодняшний день требуют тщательного анализа. Почти все исследования, сравнивающие ФДД и ЦБС, показали преимущество в общем обнаружении опухоли с помощью ФДД и, таким образом, могут привести к улучшению стратегии лечения этих пациентов.

Данная статья основана на результатах исследования, в которых ФДД в сочетании с различными фотосенсибилизаторами использовалась для диагностики рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: фотодинамическая диагностика, трансуретральная резекция, уротелиальная карцинома.

СИЙДИК ПУФАГИНИНГ МУШАКСИЗ-ИНВАЗИВ САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШДА ФЛУОРЕСЦЕНТ ЭНДОСКОПИЯНИНГ УСТУВОР ИМКОНИАТЛАРИ

Қовуқнинг мушак бўлмаган инвазив саратони (ҚМБИС) онкологлар учун даволашнинг муаммоли йўналиши бўлиб қолмоқда. Европа мамлакатларида оқ нурли цистоскопия (ОНЦ) ва трансуретал резекция (ТУР) ҚМБИСни аниқлашнинг олтин стандарти ҳисобланади. Фотодинамик диагностика (ФДД) аниқлаш ва рецидивсиз омон қолиш нуктаи назардан устун бўлиши мумкин. Бироқ, ушбу мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар ҳозирда пухта таҳлилни талаб қилади. ФДД ва ОНЦ ни таққослаш бўйича амалга оширилган барча тадқиқотлар ФДД томонидан ўсманинг умумий аниқланишида устунлик кўрсатди ва шу билан беморларни даволаш стратегиясини такомиллаштиришга олиб келиши мумкин.

Ушбу мақола сийдик пуфаги саратонига ташхис қўйиш учун ФДДнинг турли фотосенсибилизаторлари билан биргаликда ишлатилган тадқиқот натижаларига асосланган.

Калит сўзлар: фотодинамик ташхис, трансуретал резекция, уротелиал карцинома.

POSSIBLE ADVANTAGES OF FLUORESCENT ENDOSCOPY IN DIAGNOSING NONMUSCULAR INVASIVE BLADDER CANCER

Non-muscle invasive bladder cancer (NIRCB) remains a problematic area of treatment for oncologists. In European countries, white light cystoscopy (CBL) and transurethral resection (TUR) are considered the gold standard for the detection of NIRC. Photodynamic diagnostics (PDD) may be superior to CSD in terms of detection and relapse-free survival. However, the studies carried out on this topic currently require careful analysis. Almost all studies comparing PDD versus CBS have shown an advantage in overall tumor detection by PDD and thus may lead to improved treatment strategies for these patients.

This article is based on the results of a study in which PDD in combination with various photosensitizers was used to diagnose bladder cancer.

Key words: photodynamic diagnosis, transurethral resection, urothelial carcinoma.

По оценкам ВОЗ, за последние 5-лет заболевание раком мочевого пузыря составило 1 648 482 случаев, из них в 2018 году зарегистрировано 549 393 новых случаев заболевания. Этот вид рака занимает десятое место по количеству новых заболеваний среди населения и тринадцатое по смертности (199 922 случаев) [1]. Подавляющее большинство пациентов имеют опухоли Ta и T1 и реже - карцинома in situ. В совокупности они называются НИРМП. Однако эта классификация группирует потенциально опасные для жизни опухоли [2]. НИРМП во многих случаях требуется постоянное наблюдение и многократное лечение. Понятие диагноза НИРМП остается относительно постоянным с 30-х годов XX века, при

этом ЦБС по-прежнему является стандартным методом наблюдения за раком мочевого пузыря. В идеале НИРМП может контролироваться эндоскопически в том случае, если все опухоли могут быть идентифицированы с высокой точностью и может быть выполнена полная их резекция. Согласно текущим оценкам количество опухолей мочевого пузыря, пропущенных ЦБС, составляет 10-20%, а частота рецидивов НИРМП напрямую связана с выполнением радикальной ТУР. Выполнение цитологии мочи во время эндоскопии может повысить чувствительность метода диагностики НИРМП, но это не всегда доступно во время эндоскопии. Таким образом, появляется необходимость определения способа дополнения ЦБС, который

был бы и чувствительным, и специфичным, а также доступным во время эндоскопии. Как таковые, новые методы продолжают появляться для выявления и лечения НИРМП. Примеры включают узкополосную визуализацию, фотодинамическую диагностику и оптическую когерентную томографию.

ФДД была впервые применена в 60-х годах прошлого столетия, а затем продолжила свое развитие в 90-х годах с появлением светочувствительных лекарственных средств, способных специфически идентифицировать опухолевые клетки. До недавнего времени ФДД не использовался широко из-за неоднородности результатов и отсутствия согласованных рекомендаций. Многие текущие исследования показывают, что ФДД является многообещающей технологией с высокими показателями выявления и сниженными показателями рецидива опухоли по сравнению с традиционными методами диагностики.

Данная статья основывается на результатах множества исследований, в которых ФДД в сочетании с различными фотосенсибилизаторами использовалась для диагностики и лечения рака мочевого пузыря.

НИРМП представляет большинство случаев рака мочевого пузыря, причем 70% опухолей мочевого пузыря ограничены в уротелии (Ta) или в собственной пластинке (T1) [3]. Из них в 15-60% случаев возникает рецидив, и примерно в 20% в конечном итоге процесс будет прогрессировать при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря [4]. Наиболее важными прогностическими факторами рецидива и прогрессирования заболевания являются степень, стадия и наличие карциномы *in situ* [5]. Полная ТУР, дополненная внутривезикулярной терапией, представляет собой наилучшую возможность для лечения НИРМП. Несколько исследований показали, что первоначальная ТУР с ЦБС может пропустить карциному *in situ* или небольшие папиллярные поражения [6]. И наоборот, другие исследования показали, что ЦБС очень чувствителен и специфичен для выявления наличия злокачественных новообразований, но ненадежен при определении степени или стадии опухоли [7]. В то время, как клиническое значение небольших папиллярных поражений вызывало сомнение, была установлена роль карциномы *in situ* в рецидиве и прогрессировании [8, 9]. Кроме того, показано, что повторное проведение ТУР (re-ТУР) необходимо, когда обнаруживаются поражения T1 высокой степени. Divrik и соавторы сообщили, что у пациентов, перенесших re-ТУР, выявлено более длительное безрецидивное

выживание (БВ), чем у тех, кому это не было выполнено [10]. Действующие руководства EAU, AOP, ROOY и ROY рекомендуют повторную ТУР для диагностики рака мочевого пузыря высокой степени или T1 [11,12]. Необходимость выполнения полной ТУР и получения надлежащего образца при лечении НИРМП невозможно переоценить. При повторной ТУР остаточный рак присутствовал в 65% опухолей Ta высокой степени, тогда как опухоли более высокой стадии (T1 или T2) были обнаружены в 14% случаев. Для опухолей T1 у 87% пациентов была остаточная опухоль при повторном ТУР, и 29% были перенесены в мышечно-инвазивное заболевание [13]. Как указывалось, в ранее обсуждаемых исследованиях, способность диагностировать и полностью удалить все опухоли в настоящее время очень низка, и технологии, позволяющие усовершенствовать эти области, принесут пользу пациентам.

Флуоресцентная эндоскопия или ФДД была разработана для улучшения обнаружения опухоли путем маркировки опухолевых клеток лекарственными средствами, которые образуют фотоактивные соединения. Концепция опирается на дифференциальное поглощение лекарств опухолевыми клетками и их последующую реакцию на определенные длины волн света, чтобы произвести обнаруживаемую флуоресценцию [14]. В 1975 году Kelly и др. впервые показали преимущественное накопление производного гематопорфирина (ПГП) в мочевом пузыре раковыми клетками [15]. Спустя годы Кеннеди представил пролекарство «5-аминолевулиновую кислоту» (5-АЛК), которое имело преимущество в системной фотосенсибилизации [16]. Это пролекарство внутриклеточно превращается в активный фотосенсибилизатор, протопорфирин, который накапливается преимущественно в злокачественной ткани. Эти молекулы возбуждаются сине-фиолетовым светом (диапазон 400-600 нм) и испускают видимую флуоресценцию красного света [17]. Koenig et al. показали накопление АЛК в злокачественной ткани в соотношении 20:1 по сравнению с нормальной тканью [18]. С момента появления 5-АЛК было разработано несколько различных производных для получения более липофильной молекулы с повышенной биодоступностью и более длительным периодом полувыведения [19]. Двумя основными производными АЛК, являются метиламинолевулилат (МАЛ) и гексиламинолевулилат (ГАЛ). МАЛ использовался для дерматологических применений, в то время как ГАЛ изучался при раке мочевого пузыря. ГАЛ был одобрен в Европе и США для диагностики

рака мочевого пузыря. Недавно обнаруженный фотосенсибилизатор, Hypericin, представляет собой производное гидроксилированного хен-тантроперилена из растения (*Hypericum perforatum*), и в настоящее время проводится оценка применения его в эндоскопии [20]. Гиперицин, вводимый внутривезикулярно, показал более длительное время флуоресценции, но с меньшей растворимостью. Гиперицин показал высокую чувствительность и специфичность для выявления карциномы *in situ* (94% и 95% соответственно), что хорошо сопоставимо с результатами, полученными для фотосенсибилизаторов 5-АЛК и ГАЛ [21]. Чтобы сделать молекулу более водорастворимой, был разработан гиперин, связанный с поливинилпирролидоном (ПВП-гиперин) [22]. В настоящее время 5-АЛК или ГАЛ остаются наиболее изученными соединениями при ФДД. Из-за относительной нехватки данных исследования других соединений, данная статья будет в основном сосредоточена на ФДД в сочетании с этими фотосенсибилизаторами.

Многочисленные клинические испытания сравнивали ФДД с ЦБС. В большинстве исследований сообщается о процентном увеличении обнаружения при ФДД по сравнению с ЦБС. ФДД, выполненная с 5-АЛК, продемонстрировала более эффективное обнаружение злокачественных поражений, чем обычный ЦБС. Почти 23 года назад Kriegmaier описал потенциал ФДД с использованием АЛК и указал на 100% чувствительность и 68% специфичность при выявлении опухолей мочевого пузыря у 68 пациентов [23]. В своей статье Hungerhuber продемонстрировал, что 23,7% злокачественных опухолей были пропущены ЦБС в его серии, но были обнаружены ФДД [24]. В рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном Alken и соавторами, и в большой серии работ Zaak и соавторов были получены аналогичные результаты [25, 26]. Многие из ранних исследований с АЛК показали увеличение выявления рака мочевого пузыря по сравнению с ЦБС, но имели несколько недостатков. Высокая концентрация фотосенсибилизатора должна была вводиться в мочевой пузырь за несколько часов до ТУР. Из-за низкой растворимости липидов и короткого времени флуоресценции, не обеспечивалось гомогенного распределения в поверхностных опухолях. Это привело к разработке более жирорастворимого производного, ГАЛ. Показано, что это эффективно при более интенсивной флуоресценции, повышенной стабильности и уменьшении времени инстилляции. Хотя ГАЛ был тщательно исследован,

клинические результаты не показали явного преимущества по сравнению с АЛК. Burger и соавторы сравнивали ФДД, используя ГАЛ и АЛК, и не выявили какого-либо превосходства по остаточной опухоли или безрецидивной выживаемости с 2-летним наблюдением [27]. Однако он сообщил о статистически значимом преимуществе любого из двух фотосенсибилизаторов по сравнению с ЦБС. Jichlinski указал на повышенную чувствительность ФДД по сравнению с ЦБС, особенно при обнаружении карциномы *in situ* [28]. Два дополнительных исследования были посвящены частоте выявления карциномы *in situ* с использованием ФДД. Одно нерандомизированное проспективное многоцентровое исследование III фазы, проведенное Fradet, сообщило об обнаружении карциномы *in situ* у 22 из 58 пациентов, тогда как ЦБС обнаружило карциному *in situ* только у 8 из этих пациентов [29]. Другое многоцентровое исследование 211 пациентов продемонстрировало 97%-ную частоту выявления ФДД с использованием ГАЛ против 58% с ЦБС [30]. В этой серии у 18 пациентов имелась карцинома *in situ* и не было сопутствующих папиллярных опухолей, из них 6 были обнаружены только ГАЛ. Кроме того, из этих 18 пациентов у 11 была обнаружена опухоль с отрицательной цитологией. Рэй и др. продемонстрировали отсутствие специфичности в цитологии при исследовании 23 пациентов [31]. В этом исследовании 74% пациентов ранее лечились от рака уротелии

, и у всех была отрицательная диагностическая оценка (ЦБС, оценка верхних отделов тракта), но положительная цитология. С использованием ФДД у 6 пациентов выявлена патология мочевого пузыря, у 5 с новообразованиями и из них у 4 была карцинома *in situ* или только сопутствующий НИРМП. Положительная цитология с отрицательной стандартной оценкой гематурии не является чем-то необычным и представляет собой дополнительную диагностику, где ФДД может быть особенно полезным.

Полная ТУР необходима для обеспечения оптимального лечения рака мочевого пузыря. В нескольких исследованиях, ТУР с помощью ФДД показала улучшение частоты выявления остаточных опухолей, встречающихся при повторной ТУР, а также увеличения безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с ЦБС. Dezingen и соавторы рандомизировали 301 пациента, которым предстояло выполнить ТУР с ЦБС или ФДД с 5-АЛК. Повторная ТУР была выполнена шесть недель спустя. Частота остаточных опухолей была значительно выше

в группе ЦБС (25,2%) по сравнению с группой ФДД (4,5%). В том же исследовании БРВ была улучшена для группы ФДД и поддерживалась в течение 8 лет наблюдения [32]. Это исследование имеет самый продолжительный период до настоящего времени. Ранее рандомизированное исследование, в котором были получены аналогичные результаты, было опубликовано Daniltchenko с участием небольшой группы пациентов (102) и наблюдением в течение 5 лет. В группе ЦБС у 41% пациентов была опухоль при повторной резекции, по сравнению с 16% в группе ФДД с группой АЛК. И снова более низкий уровень рецидивов был сохранен в течение периода наблюдения. Исследование показало, что снижение рецидива опухоли сохранялось благодаря улучшенной визуализации и более полной исходной ТУР [33]. Два дополнительных исследования с использованием АЛК также дали схожесть результатов [34]. Два рандомизированных многоцентровых исследования не выявили различий в БРВ между исследуемыми группами, хотя в группе с ФДД было обнаружено больше опухолей [35].

Существует относительно немного исследований, которые рассматривают прогрессию как конечную точку. Denzinger сравнил эффективность ФДД с 5-АЛК и ЦБС и изучил рецидив и прогрессирование опухолей мочевого пузыря Т1 высокой степени тяжести, которые лечили с помощью ТУР. Авторы определили 46 пациентов с раком мочевого пузыря высокой степени Т1, из которых 25 были рандомизированы на ЦБС и 21 на флуоресцентную цистоскопию. Всем пациентам был проведен повторный курс лечения с использованием стандартного ЦБС через 6 недель после первоначальной резекции. Адъювантная иммунотерапия бациллами Кальметта-Герена (БЦЖ) или митомицина С была назначена большинству пациентов. При медиане наблюдения более 7 лет БРВ были значительно лучше в группе с ФДД, но не наблюдалось значительное различие в скорости прогрессирования до мышечно-инвазивного заболевания [36]. Данильченко, с другой стороны, сообщил о снижении прогрессирования при ФДД по сравнению с ЦБС [33]. Следует отметить, что это исследование использовало ФДД при повторной ТУР у всех пациентов.

Одно из критических замечаний по поводу ФДД заключалось в низкой специфичности. Это происходит в основном потому, что фотосенсибилизаторы также накапливаются в клетках с быстрым метаболическим обменом, включая воспалительные и инфицированные ткани. Многочисленные исследования проде-

монстрировали более низкую специфичность ФДД (с АЛК или ГАЛ) по сравнению с ЦБС. Тем не менее, три исследования предполагают, что специфичность ФДД с гиперицином выше, чем ЦБС [37,38], в то время, как другие исследования не продемонстрировали никакой разницы [39,40]. В одном из исследований было показано, что специфичность ФДД ниже, чем цитология; однако в том же исследовании чувствительность к ФДД была выше, чем у других протестированных маркеров (маркерный белок ядерного матрикса NMP22 и цитология) [41]. Draga и др. оценил различные предикторы ложноположительных показателей при ФДД и дополнительно определил группы пациентов, которые, вероятно, выиграют от ФДД. В качестве переменных были включены возраст, пол, инфекции мочевых путей (ИМП), предыдущая внутрипузырная химиотерапия, предыдущие БЦЖ и ТУР в течение 90 дней [42].

Различные исследования показали преимущество ФДД, в том числе селективное нацеливание на опухоль, повышение детекции и снижение токсичности, что позволяет проводить повторное лечение [43, 44]. Ранее было установлено, что кожный фотосенсибилизирующий эффект не наблюдается с текущими внутрипузырными агентами из-за снижения системного поглощения [45, 46]. Поэтому побочные эффекты и осложнения, как правило, связаны с ТУР. К ним относятся гематурия, задержка мочи и спазмы мочевого пузыря [47]. Fradet и соавторы отмечали побочные эффекты, связанные с ГАЛ, у 2,4% пациентов [29]. Большинство побочных эффектов были легкими или умеренными. Сообщалось, что другой фотосенсибилизатор, Фотофрин, уменьшает емкость мочевого пузыря, но использование этого фотосенсибилизатора было ограничено [48,49]. Почти во всех исследованиях, независимо от фотосенсибилизатора, ФДД хорошо переносилась с побочными эффектами, подобными стандартному ЦБС [50,51].

В настоящее время НИРМП остается проблемой для урологов. ЦБС считается золотым стандартом для обнаружения и лечения при помощи ТУР. ФДД может превосходить ЦБС с точки зрения обнаружения и безрецидивного выживания, но текущие данные должны быть тщательно изучены. Почти все исследования, сравнивающие ФДД и ЦБС, показали преимущество фотодинамики в обнаружении опухоли. В этих исследованиях использовались различающиеся схемы наблюдений и алгоритмы лечения, что затрудняло прямое сравнение.

Почти во всех исследованиях указывается

на повышение уровня обнаружения карциномы *in situ* с помощью ФДД.

Самый важный вопрос, на который необходимо ответить, если ФДД станет стандартом в лечении рака мочевого пузыря, то даст ли это дополнительное клиническое преимущество. Одним из объяснений увеличения частоты выявления, наблюдаемого в ряде этих испытаний, является просто то, что в каждом случае мочевой пузырь подвергался тщательному анализу в течение более длительного периода, когда использовались оба способа. Это говорит о том, что радикальная TUR может быть достигнута с помощью ЦБС, если врач потратит больше времени на первоначальную резекцию. Тем не менее, в двух исследованиях было показано, что БРВ улучшается через 5 и 8 лет с ФДД, предполагая, что TUR с помощью ФДД имеет длительное преимущество перед ЦБС [52,53]. Из-за противоречивых данных рандомизированных исследований в настоящее время нельзя утверждать, что ФДД приводит к увеличению БРВ.

Выводы.

Фотодинамическая диагностика, по данным современной литературы является эффективным диагностическим методом карциномы *in situ* мочевого пузыря.

Однако неясно, дает ли ФДД существенное преимущество при выявлении папиллярного рака МП. ФДД может предусматривать проведение более полной TUR, так как в некоторых исследованиях отмечалась более низкая остаточная частота опухолей и более низкая частота рецидивов.

Возможно, что ФДД изменит наше представление о клинике повторного проведения TUR и сроках последующей цистоскопии, если улучшения начальной TUR и БРВ будут доказаны. Однако для изменения клинических рекомендаций потребуются дополнительные исследования.

Использование фотодинамической диагностики в настоящее время является экспериментальной и должно применяться только в клинических испытаниях при тщательном наблюдении.

Литература.

1. WHO; International Agency of Research on Cancer; 30-Bladder-fact-sheet 2018; 1-2.
2. A. Zreik, S.G. Kata, S. Ahmad, P.L. Chlosta, O.M. Aboumarzouk Concurrent bladder tumours in patients undergoing photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: How many lesions are missed under white light? *European Urology Supplements*, 2017 Vol. 16, Issue 3, e216
3. I. Pulin, M. Kutluev The role of narrow band imaging and photodynamic diagnostic cystoscopies among patients with newly diagnosed bladder cancer *European Urology Supplements*, 2014 Vol. 13, Issue 5, p147
4. C. Doehn, K. Krockenberger, J. Zumbé, J. Rassler, M. Sommerauer, A.C. Feller, M. Gebhardt, C. Hemmelmann, and others Comparison of white-light, photodynamic diagnosis and narrow-band imaging for the detection of non-muscle invasive bladder cancer: Results from a randomized multicenter diagnostic phase-III study *European Urology Supplements*, 2014 Vol. 13, Issue 1, e23
5. Chen C, He W, Huang J, Wang B, Li H, Cai Q. et al. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun*. 2018; 9:3826.
6. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK. et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. The Journal of urology*. 1996; 156:1934–40. discussion 40-1.
7. Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JW. Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2013; 63:145–54.
8. He W, Zhong G, Jiang N, Wang B, Fan X, Chen C. et al. Long noncoding RNA BLACAT2 promotes bladder cancer-associated lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *J Clin Invest*. 2018; 128:861–75.
9. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU international*. 2006; 97:1199–201.
10. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2006;175: 1641-1644.
11. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EUA guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008; 54: 303-314.
12. Клинические рекомендации практического мочевого пузыря МЗРФ. 2017; 25
13. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, Lebre T, Rouanne M, Radulescu C. et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*. 2014; 32:1135–40
14. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-in-

- vative Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *European urology*; 2016.
15. Kelly JF, Snell ME, Berenbaum MC. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. *Br J Cancer*. 1975; 31:237-244.
16. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinical useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol*. 1992; 14:275- 292.
17. Naselli A, Introini C, Timossi L, Spina B, Fontana V, Pezzi R. et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol*. 2012; 61:908–13.
18. Koenig F, McGovern FJ, Larne R, Enquist H, Schomacker KT, Deutsch TF. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. *BJU Int*. 1999; 83(1):129-135.
19. Brunner H, Hausmann F, Krieg RC, Endlicher E, Scholmerich J, Knuchel R, et al. The effects of 5- aminolevulinic acid esters on protoporphyrin IX production in human adenocarcinoma cell lines. *Photochem Photobiol*. 2001; 74: 721- 5.
20. Lavie G, Mazur Y, Lavie D, Meruelo D. The chemical and biological properties of hypericin - a compound with a broad spectrum of biological activities. *Med Res Rev*. 1995; 15: 111-119.
21. D' Hallewin MA, Kamuhabwa AR, Roskams T, De Witte PA, Baert L. Hypericin- based fluorescence diagnosis of bladder carcinoma. *BJU Int*. 2002; 89: 760-3.
22. Kubin A, Loew HG. Novel preparation of hypericin bonded with Poly-N-Vinylamides. *European Patent EP 1 289 562 B1*. (5.21.2001).
23. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuechel R, Steinbach P, Ehsan A, Lumper W, Hofstadter F, Hofstetter A. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology*. 1994; 44:836-41.
24. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Alexander R, Stefan K, Zaak T. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Feb;69(2):260-4.
25. Alken P, Siegmund M, Gromoll-Bergmann K, Daffner P, Fenner W, Spelz J. A randomized controlled multicentre trial to compare the effects of transurethral resection of bladder carcinomas under 5- ALA induced fluorescence light to conventional white light. [abstract 593]. *Eur Urol Suppl*. 2007; 6:171.
26. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H, Baumgartner R, Oberneder R, Schneede P, Corvin S, Frimberger D, Knuchel R, Hofstetter A. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid - Results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology*. 2001; 57: 690-694.
27. Burger M, Stief CG, Zaak D, Stenzl A, Wieland, WF, Jocham D, Otto W, Denzinger S. Hexaminolevulinate Is Equal to 5-Aminolevulinic Acid Concerning Residual Tumor and Recurrence Rate Following Photodynamic Diagnostic Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumors. *Urology*. 2009; 74: 1282-1286.
28. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gartner T, Lange N, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer- a multicenter study. *J Urol*. 2003; 170:226-229.
29. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, AlbAJK D, Droller MJ, PC B302/01 Study Group. A Comparison of Hexaminolevulinate Fluorescence Cystoscopy and White Light Cystoscopy for the Detection of Carcinoma in Situ in Patients with Bladder Cancer: A Phase III, Multicenter Study. *J Urol*. 2007; 178:68-73.
30. Schmidbauer J, et al. "Improved Detection of Urothelial Carcinoma in Situ with Hexaminolevulinate (HAL) Florescent Cystoscopy". *J Urol*. 2004; 171:135-138.
31. Ray ER, Chatterton K, Kahn MS, Thomas K, Chandra A, O'Brien TS. "Hexylaminolevulinate 'Blue Light' Florescent Cystoscopy in the Investigation of Clinically Unconfirmed Positive Urine Cytology". *BJU Int*. 2008; 103:1363-1367.
32. Dezinger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*. 2007; 69: 675-79.
33. Danilchenko DI, Riedl C, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, et al. Longterm benefit of 5- Aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5- year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2005; 174:2129-2133.
34. Stenzl AS, Roessler WR, Fradet YF, Mynderse LM, Soloway MS, Kriegmair MK, Witjes FW, Grossman HB. Hexvix fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early survival: a multicentre, prospective, randomized study. *Eur Urol Suppl*. 2009; 8: 373.
35. Schumacher MC, Holmang S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP 1009 transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-AJK under visible and fluorescent light - multicenter phase III clinical trial. [abstract 1009]. *Eur Urol Suppl*. 2009; 8: 373.
36. Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Fielbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumor improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int*. 2008; 101: 566-569.
37. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors-results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012; 79:846–51.

38. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L. et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol.* 2016; 70:506–15.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010; 8:336–41.
40. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L. et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527.
41. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine.* 2011; 155:529–36.
42. Draga RO, Grimbergen MCM, Kok ET, Jonges TN, Ruud Bosch JH. Predictors of false positives in 5-aminolevulinic acid-induced photodynamics diagnosis of bladder carcinoma: identification of patient groups that may benefit most from highly specific optical diagnostics. *Urology.* 2009; 74:851-856.
43. Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, Nishiyama H, Watanabe J, Ishikawa S. et al. Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. *Journal of endourology.* 2010; 24:1807–11.
44. Song PH, Cho S, Ko YH. Decision Based on Narrow Band Imaging Cystoscopy without a Referential Normal Standard Rather Increases Unnecessary Biopsy in Detection of Recurrent Bladder Urothelial Carcinoma Early after Intravesical Instillation. *Cancer Res Treat.* 2016; 48:273–80.
45. Shen YJ, Zhu YP, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B. et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a “second look” matters? *Int Urol Nephrol.* 2012; 44:451–7.
46. Shadpour P, Emami M, Haghdani S. A Comparison of the Progression and Recurrence Risk Index in Non-Muscle-Invasive Bladder Tumors Detected by Narrow-Band Imaging Versus White Light Cystoscopy, based on the EORTC Scoring System. *Nephrourol Mon.* 2016;8: e33240
47. Schmidbauer J, Remzi M, Klatte T, Waldert M, Mauermann J, Susani M. et al. Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder. *European urology.* 2009; 56:914–9.
48. Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoracek J. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU international.* 2005; 96:798–802.
49. Gkrintsios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46:927–33.
50. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association.* 2013; 20:602–9.
51. Karaolides T, Skolarikos A, Bourdounis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A. et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? *Urology.* 2012; 80:354–9.
52. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O. et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* 2013; 64:846–54.
53. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK. et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC cancer.* 2015; 15:566.

УДК:616.65-006.6-073.43

РОЛЬ ЭЛАСТОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Бойко Е.В.¹, Гафурова Н.Т.², Худайбердиева Д.А.¹****Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗРУЗ¹, Частная клиника «Диасон»²**

В обзоре представлены данные литературы ближнего и дальнего зарубежья по основным методам диагностики рака предстательной железы. Соноэластография является не инвазивным ультразвуковым методом, способным дифференцировать ткани в зависимости от их жесткости. Отмечается перспективность использования трансректального ультразвукового исследования с компрессионной эластографией и эластографией сдвиговой волной. Точность методики соноэластографии в сериях трансректального ультразвукового сканирования тесно коррелирует с показателями ПСА и может уменьшить количество напрасных пункций при РПЖ помочь избежать ненужной биопсии и повысить точность ТРУЗИ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, трансректальное ультразвуковое исследование, соноэластография.

ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОННИ ТАШХИСЛАШДА ЭЛАСТОГРАФИЯНИНГ АҲАМИЯТИ

Мақолада простата бези саратонини асосий тасхислаш усуллари тўғрисидаги яқин ва узоқ хориж мамлакатларида чоп этилган адабиётларнинг шарҳи келтирилган. Соноэластография но инвазив усул бўлиб, тўқималарни қаттиқлик даражаси кўрсаткичи асосида фарқлаш хусусиятини аниқлайди. Тадқиқотда трансректал ультратовуш текширувини компрессион эластография ва тарқалган тўлқин эластографияси билан бирга ишлатилишининг истиқболлари келтирилган. Трансректал ультратовуш текширувларини соноэластография усули билан бирга бажарилиши натижалари ПСА таҳлиллари натижалари билан корреляция даражаси жуда юқорилиги аҳамиятли бўлиб, натижасиз пункциялар сонини камайтиришга хизмат қилади ва ТРУЗИ усулининг тасхислаш имкониятларини оширади.

Калит сўзлар: простата бези раки, трансректал ультратовуш текшириш, соноэластография.

ROLE OF ELASTOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

The review presents literature data from near and far abroad on the main methods of diagnosing prostate cancer. Sonoelastography is a non-invasive ultrasound technique that can differentiate tissues based on their stiffness. The prospects of using transrectal ultrasound examination with compression elastography and shear wave elastography are noted. The accuracy of sonoelastography in transrectal ultrasound scans closely correlates with PSA and may reduce unnecessary punctures in PCA, help avoid unnecessary biopsies and improve TRUS accuracy.

Key words: Prostate cancer, transrectal ultrasound, sonoelastography.

Рак предстательной железы (РПЖ) (рак простаты, карцинома простаты, карцинома предстательной железы; англ. Prostatic cancer, adenocarcinoma prostatica) – злокачественное новообразование, возникшее из эпителия альвеолярно-клеточных элементов предстательной железы. Первый случай рака предстательной железы был описан в 1853 г. британским хирургом Дж. Адамсом, работавшим в Лондонском королевском госпитале и выполнившим гистологическое исследование образцов тканей простаты 59-летнего мужчины. В своей статье [16] Дж. Адамс рассматривал выявленное заболевание как «весьма редкую болезнь»; спустя полтора столетия это представление изменилось самым радикальным образом [17].

Медицинская статистика указывает на критический рост заболеваемости раком предстательной железы, который у мужчин опережает темпы роста числа таких заболеваний, как рак легкого и рак желудка, в экономически развитых странах с высокой организацией систем здравоохранения. РПЖ по темпу роста забо-

леваемости вышел на 1-е ранговое место в структуре онкологических заболеваний [45,46].

Так, в мире ежегодно регистрируется более 600 тыс. новых случаев РПЖ. В США выявляются более 230 тыс. больных РПЖ в год, при этом у 29 тыс. мужчин РПЖ служит непосредственной причиной смерти [American Cancer Society]. В Российской Федерации прирост заболеваемости РПЖ за 2007–2017 гг. составил 70,61% [14]. Самые высокие показатели заболеваемости РПЖ наблюдаются в Австралии/Новой Зеландии и Северной Америке (111,6 и 97,2 на 100 тыс. населения соответственно) [17]. До настоящего времени причины возникновения РПЖ до конца не установлены. Среди факторов риска выделяют преклонный возраст, негроидную расу, положительный семейный анамнез РПЖ [2, 25]. Показатели заболеваемости РПЖ в азиатских популяциях остаются на низком уровне, составив 10,5 и 4,5 на 100 тыс. населения соответственно в Восточной и Юго-Центральной Азии [14,26]. Число заболевших мужчин ежегодно увеличивается примерно на 3 %. По данным статотдела

РОНЦ, в Узбекистане на 100 тыс. населения приходится 1,5 случая РПЖ и отмечается тенденция роста заболеваемости.

В настоящее время актуальной проблемой клинической урологии остается повышение выявляемости РПЖ на ранних стадиях (стадии T1 и T2). Решение этой задачи позволит повысить эффективность лечения и значительно улучшить прогноз заболевания. Следует отметить, что при стадийном распределении доля пациентов с локализованными формами (I и II стадия) в структуре выявляемого РПЖ не превышает 45 %, доля пациентов с метастатической формой (IV стадия) составляет 18,5 % [18]. В последние годы для первичной диагностики РПЖ используют различные методы (пальцевое ректальное исследование, определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и системную биопсию под контролем ТРУЗИ, КТ, МРТ, МРТ+УЗИ с прицельной биопсией), которые являются стандартным скринингом РПЖ. Своевременная диагностика РПЖ, оценка его агрессивности обеспечивают эффективное управление болезнью и улучшают прогноз заболевания [13].

До недавнего времени считалось, что проблему точной диагностики РПЖ решает определение простатспецифического антигена (ПСА). Однако в настоящее время существуют убедительные данные о недостаточной диагностической значимости этого маркера [50]. При развитии РПЖ уровень ПСА в сыворотке начинает повышаться ввиду структурных нарушений в протоках простаты [8] и отличается довольно низкой чувствительностью и специфичностью, особенно в пределах «серой шкалы». Более того, существует потенциальный риск гипердиагностики клинически незначимого РПЖ, лечение которого сопровождается развитием осложнений, требующих большего внимания и затрат [24]. Следует отметить, что при ПСА 4–10 нг/мл его положительная предсказательная ценность составляет около 25 % [10, 14, 28].

В связи с тем, что аденокарцинома обычно располагается в периферической зоне простаты, ее очаги, достигающие объема 0,3 см³ и более, как правило, удается обнаружить в ходе пальцевого ректального исследования (ПРИ). Однако ПРИ позволяет пальпировать преимущественно заднелатеральную поверхность железы, упуская до 40–50 % всех опухолей за счет передней локализации, при этом чувствительность метода зависит от размера образования. Крупное европейское исследование,

проведенное Rietbergen J.M. с соавт., показало, что при применении одного ПРИ было пропущено 53 % случаев РПЖ. После включения в перечень методов диагностики РПЖ определение содержания ПСА ПРИ не утратило своей диагностической ценности вне зависимости от уровня ПСА [42].

В настоящее время наиболее информативным неинвазивным методом обнаружения РПЖ считается МРТ, которая также используется для локального стадирования РПЖ [29]. Существенно повысить точность в постановке диагноза позволило применение эндоректальной МРТ с контрастным усилением. Следует отметить, что использовать МРТ с целью первичной диагностики заболеваний простаты вместо ТРУЗИ невозможно, так как, кроме выявления самого факта наличия поражения простаты, ТРУЗИ позволяет при необходимости проводить прицельный забор материала для гистологического исследования, что является абсолютно необходимым этапом диагностики РПЖ [2].

Появление единичных устройств для биопсии простаты под контролем МРТ не позволяет всерьез говорить о возможности их широкого применения в практической медицине на современном этапе. Нельзя также забывать и медико-социальные ограничения повсеместного внедрения МРТ (как и КТ) для диагностики РПЖ: во-первых, сравнительно небольшое количество таких систем в медицинских учреждениях, во-вторых, высокая стоимость как томографов, так и самих диагностических процедур (МРТ с помощью фьюжи-технологии) с их использованием [2]. Кроме того, имеются ограничения метода, связанные с клаустрофобией, наличием водителя ритма у больного, зависимостью результатов от качества подготовки специалистов [4]. По данным П.И. Раснер с соавт., 2015 [12], МРТ малого таза позволило авторам диагностировать только 19,1 % случаев экстракорпоральной инвазии из гистологически подтвержденных, что доказывает низкую чувствительность данного метода в отношении прогноза распространения опухоли простаты за границы пораженного органа.

О.А. Шестопалова с соавт., 2018, [14] представили результаты диагностики РПЖ при совмещенной МРТ-УЗИ с прицельной биопсией. Результаты их исследования показали, что МРТ-УЗИ с прицельной биопсией позволяют обнаруживать больше случаев РПЖ при индексе Глисона > 7 по сравнению с точечной биопсией, имея ограничения в выявлении РПЖ при показателе индекса Глисона, равном

6. Однако МРТ-УЗИ с пункционной биопсией позволяет обнаруживать РПЖ передней области предстательной железы, что практически невозможно при выполнении стандартной 12-точечной биопсии предстательной железы.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), проводимая с помощью ^{11}C - или ^{18}F -меченых радиофармпрепаратов холина для выявления первичного или рецидивирующего РПЖ [31], основана на выявлении повышенного содержания фосфорилхолина [41,42], активируемого ключевыми ферментами метаболизма холина [23,27]. ^{11}C -холин служит специфичным маркером для неинвазивной визуализации локусов РПЖ [38,39]. ПЭТ в последнее время применяется в комбинации с КТ. Метод базируется на использовании ионизирующего излучения и, кроме того, имеет те же медико-социальные ограничения, что и МРТ, при этом стоимость как самого исследования, так и необходимого оборудования еще выше [7].

Вместе с этим на сегодняшний день единственным диагностическим методом верификации патологического процесса остается гистологическое исследование биоптата [49] методом 12-точечной биопсии. Будучи инвазивной и дорогостоящей, биопсия не может выполняться часто и повторяться неограниченное число раз [2, 25]. По литературным данным, удельный вес необязательных пункционных биопсий предстательной железы с уровнем оПСА 4–10 нг/мл может достигать 75 % [14,37]. Следует учитывать тот факт, что пункционная биопсия, в том числе под контролем УЗИ, приводит к осложнениям (гематурия – 68 %, гемоспермия – 19,8 %), а частота обнаружения РПЖ составляет всего 22,6 % [3, 11].

Таким образом, ведущим методом первичной лучевой диагностики РПЖ и контроля при биопсии было и остается ТРУЗИ, при этом неоспоримым является тот факт, что ТРУЗИ наиболее распространенный, не дорогостоящий, неинвазивный метод ультразвуковой визуализации предстательной железы при отсутствии лучевой нагрузки. Вместе с тем, учитывая высокую частоту ультразвуковых ошибок в диагностике РПЖ, составляющую, по данным разных исследователей, от 25 до 40% [1,11], задача повышения точности эхографии имеет большое практическое значение.

В этой связи внимание специалистов обращено к возможностям нового метода ультразвукового сканирования, основанного на фиксации изменений обратного рассеивания УЗ-сигнала при различной плотности инсонированной ткани, который позволил еще боль-

ше повысить точность ТРУЗИ и уменьшить количество напрасных пункций при РПЖ, – соноэластографии (СЭГ).

Известно, что в 1991 г. учеными Хьюсто-на (США) впервые был разработан термин «эластография» (от лат. *elasticus* – «упругий»), обозначающий методы дифференциации биологических тканей по их жесткости с помощью ультразвуковых аппаратов или магниторезонансных томографов [Ophir et al., 1991].

Ophir J. с соавт. (1991) опубликовали первые сообщения об использовании соноэластографии в медицине в начале 90-х годов XX века [34]. Вначале данная технология нашла применение в диагностике и инвазивных вмешательствах при исследовании опухолей печени, молочной железы, рака предстательной железы и яичников, воспалительных изменений, метастазов печени, метастатического поражения лимфатических узлов, рака щитовидных желез и т. д.

Известно, что ткани организма, пораженные злокачественной опухолью, имеют тенденцию быть более жесткими по сравнению с доброкачественными тканями. Это отражает изменение клеточной плотности из-за нерегулируемой пролиферации злокачественных клеток [35, 43].

Сегодня ультразвуковая эластография подразумевает специальные технологии визуализации тканей и органов, основанные на различии упругих свойств нормальных и патологических тканей, реализованные в ультразвуковых диагностических приборах двумя разными по своему физическому принципу направлениями: компрессионная эластография и эластография сдвиговой волной (СЭГ).

При использовании компрессионной, или квазистатической, эластографии (*compression elastography, quasi-static ultrasound elastography, strain imaging, static strain imaging*) оценка эластичности тканей проводится путем сравнения изображений с последующим подсчетом профиля сжимаемости вдоль оси луча до и после сжатия тканей (деформируемость-strain) [1,44].

Динамическая эластография – это, прежде всего эластография сдвиговой (поперечной) волной. Сдвиговые волны – это поперечные упругие волны (в отличие от продольной ультразвуковой), распространяющиеся в основном в твердых телах. Методика базируется на уравнении $E = 3 \cdot \rho \cdot C^2$, где E – модуль упругости Юнга (Па), C – скорость сдвиговой волны (м/с), ρ – плотность вещества (кг/м³). Скоростные показатели прямо пропорциональны показателям упругости ткани, т. е. жесткость

биологических тканей оценивают, измеряя скорость прохождения поперечной волны через них. Следовательно, чем выше упругость, тем выше скорость [15].

Таким образом, измерив, скорость распространения сдвиговой волны, можно получить количественную оценку модуля Юнга (скорость поперечной волны) и, следовательно, количественно охарактеризовать жесткость ткани. Это существенное преимущество эластографии сдвиговой волной по сравнению с компрессионной эластографией. При этом высокая плотность или жесткость новообразования рассматривается как показатель злокачественности [49]. Качественные и количественные изменения структуры ткани органа под влиянием ультразвукового сигнала при эластографии отражаются в виде цветной шкалы и могут быть представлены в форме количественных показателей [3]. Другие преимущества эластографии сдвиговой волной – хорошая воспроизводимость и меньшая зависимость от исследователя.

К одной из первых работ с предварительными результатами по возможностям использования эластографии при диагностике рака предстательной железы относится исследование Cochlin D. et al. [21].

В 2005 г. König с соавт. [32] на основании результатов обследования 404 пациентов сделали заключение о перспективности применения методики компрессионной эластографии в дифференциальной диагностике РПЖ и указали на высокую ее чувствительность (84 %) при использовании для прицельной биопсии.

В 2008 г. Kato K. с соавт. Предложили классификацию эластографических критериев [33], основанную на комплексном подходе оценки серошкального изображения в В-режиме и данных компрессионной эластографии (КЭГ). По этой классификации в зависимости от наличия изменений в серошкальном изображении и на эластограмме авторы выделили пять типов эластографических критериев оценки. При комплексном ТРУЗИ применение классификации при эластографии повысило точность диагностики рака предстательной железы до 76 %, специфичность – до 81 %. Чувствительность метода в диагностике рака предстательной железы по данным различных авторов колебалась от 67,1 до 93 %. Авторы указывают на ограничения применения методики при крупном объеме предстательной железы (более 80 см³), при выраженной кальцификации ткани, локализации опухоли в перипростатальных и центральных отделах железы, при очень крупных размерах опухоли [33].

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что метод КЭГ в сочетании с В-режимом информативен для выявления РПЖ, однако обладает значительной операторозависимостью.

В дальнейшем это диагностическое направление развивали в своих работах Bercoff J. с соавт. [19] и другие исследователи. И так появился новый подход к получению информации об упругих свойствах тканей для исследования труднопальпируемых зон с оценкой сдвигового модуля, возможность отображения жесткости тканей с расчетом модуля Юнга (единица измерения – кПа, килопаскаль).

По результатам проведенного исследования Cochlin (Университетская клиника Уэльса, Кардифф, Великобритания, 2009) доказано, что эластография позволяет более точно установить размер опухоли, оценить прорастание капсулы простаты, а проведение биопсии под контролем эластографии позволяет увеличить положительные результаты (уменьшить количество ложноотрицательных результатов) и уменьшить число прицельных биопсий [21].

В 2011 г. Correas J.M с соавт. сообщили об экспериментально полученных количественных данных модуля Юнга предстательной железы. Так, для злокачественных очагов значения Emean составили 55 ± 45 кПа (23–180 кПа), для неизмененных участков периферической зоны – 18 ± 9 кПа, при доброкачественной гиперплазии и очаговом простатите – 19 ± 5 кПа (12–28 кПа) ($p < 0,01$). Индекс жесткости SWE_ratio между злокачественным очагом и прилежащей неизмененной паренхимой ($3,0 \pm 1,0$) достоверно отличался по сравнению с доброкачественными узловыми изменениями ($1,0 \pm 0,20$) ($p < 0,01$) [22].

Интересные результаты представили Barr R.G. с соавт. (2012) [20], оценив возможности эластографии и эластометрии сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы. Исследование проведено на основании результатов обследования 53 пациентов (318 фрагментов ткани при пункционной биопсии) с повышением уровня простатспецифического антигена и патологическими результатами пальцевого ректального исследования, из них 11 пациентов с раком предстательной железы, выявленным в 26 фрагментах ткани. Авторами выведено пороговое значение показателя среднего модуля Юнга в 37 кПа. При таком значении эластометрии чувствительность методики эластографии сдвиговой волной в данном исследовании при ретроспективной оценке составила 96,2 %, специфичность – 96,2 %, предсказательная ценность положительного

теста –69,4 %, отрицательного теста –99,6 %.

По результатам исследований Панфилова Е.А. (2011) предложена классификация типов картирования. Первый тип картирования более характерен для воспалительных изменений. Второй тип эластограммы, характеризующийся сочетанием зон средней и высокой эластичности, является достоверным признаком доброкачественного характера изменений ткани простаты. Третий тип не позволяет достоверно судить о доброкачественной или злокачественной природе изменений [9]. Четвертый тип в большинстве случаев соответствует опухолевому поражению.

А.И. Мухомор с соавт., 2013 [7] представили результаты обследования 512 больных с подозрением на РПЖ и установили, что ТРУЗИ с эластографией сдвиговой волной показали высокий уровень выявления РПЖ по сравнению с рутинным ТРУЗИ: чувствительность СЭГ была увеличена с 71 до 77 %, специфичность – с 62 до 69 %. Авторы считают, что в сложных случаях диагностики пациенты должны быть направлены на мпМРТ и без использования эндоректальной катушки. При сравнении методик (Васильева А.К., 2013) компрессионной эластографии с эластографией сдвиговой волной доказано, что неизменная ткань простаты имеет равномерные упругие характеристики [1]. При объеме простаты более 80 см³ рекомендуется использовать В-режим и ультразвуковую ангиографию, при объеме менее 80 см³ – ультразвуковую эластографию [9].

П.С. Зубеев с соавт. (2013) у 72 пациентов провели сопоставление картины СЭГи морфологического диагноза. Авторами в зависимости от плотности ткани было выделено 4 основных типа картирования ткани предстательной железы. При этом третий тип эластограммы – преобладание жестких участков синего цвета соответствовал РПЖ. По данным СЭГ у 43 (81,1%) больных выявлены участки пониженной эластичности, что заставляло исключить злокачественный процесс в РПЖ. Морфологический диагноз «рак предстательной железы» подтвержден у 21 больного. Авторы считают, что СЭГ улучшает диагностику

и стадирование РПЖ, а также имеет экономическую значимость по сравнению с МРТ [3].

По данным В.В. Митькова с соавт., (2015), чувствительность эластографии сдвиговой волной предстательной железы составляет 85,9 %, а специфичность – 91,1 %. Количественные показатели эластичности более 52,7 кПа (чувствительность – 95,2 %, специфичность – 89,3 %) и более 61,3 кПа (чувствительность – 98,2 %, специфичность – 91,1 %) позволяют рекомендовать данную зону для прицельной биопсии у пациентов с подозрением на рак простаты [6].

М.Д. Кадрев с соавт., (2019) представили результаты глубокого анализа информативности ультразвуковой эластографии сдвиговой волной у пациентов с подозрением на РПЖ с учетом данных прицельной эластометрии и пункционных образцов расширенной системной биопсии. Для анализа использовали показатели модуля Юнга: среднее арифметическое из трех E_{mean} , измеренных в каждом секторе (aveEmean) (1), и максимальное из трех E_{mean} , измеренных в каждом секторе (maxE_{mean}) (2). Результаты исследования показали, что эластография сдвиговой волной имеет большую информативность в диагностике РПЖ, меньшую – в прогнозировании морфологической значимости [4].

В настоящее время в доступной литературе в Узбекистане нет ни одной работы, посвященной исследованию предстательной железы с применением метода эластографии и эластографии сдвиговой волной, и оценке возможностей данной методики в диагностике РПЖ. Следует отметить, что эта тема достаточно актуальна и своевременна, и требует изучения с перспективой внедрения в алгоритм диагностики органов малого таза эластографии у мужчин для повышения качества оказания медицинской помощи.

Полученные данные о диагностической точности метода в системе комплексного обследования предстательной железы, позволяют использовать их результаты в целях принятия решения о дальнейшем ведении пациента и тактике лечения.

Литература.

1. Васильева А.К. Ультразвуковая эластография в диагностике рака предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2013.
2. Винник Ю.Ю., Андрейчиков А.В., Климов Н.Ю. Современное представление о диагностике гиперплазии простаты // Урология. – Москва. – 2018. – № 2. – С. 124–129.
3. Зубеев П.С., Коровин О.А., Севрюков Ф.А. Наш опыт применения соноэластографии простаты при заболеваниях предстательной железы // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – № 2. – С. 60–64.
4. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов Д.М., Митьков В.В. Прицельная эластометрия (эластография сдвиговой волной) в диагностике рака предстательной железы (предварительные результаты) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 1. – С. 17–29.

5. Куприн А. Д., Старинская В. В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России. – 2018. – 250с.
6. Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультрасонография сдвиговой волны // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 2. – С. 94–108.
7. Мухомор А.И., Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б. и др. Комплексноэктрансректальное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским кодированием, доплерографией и соноэластографией в выявлении рака предстательной железы// Онкоурология. – 2013. – № 2. – С. 42–52.
8. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. – М: Изд-во Димитрейд График Групп. – 2009. – 484 с.
9. Панфилова Е.А. Эластография в дифференциальной диагностике рака предстательной железы. Дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 2011.
10. Панкратов С.В., Хейфец В.Х., Каган О.Ф. Диагностическая ценность простатспецифического антигена с учетом возраста пациентов// Урологические ведомости. – 2016. – № 6 (3). – С.30 – 39.
11. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. – М.: Медпрессинформ. – 2008. – С. 7–26.
12. Раснер П.И., Котенко Д.В., Колонтарев К.Б. Оценка диагностической значимости выполнения МРТ малого таза у больных раком предстательной железы. // Урология. – Москва. – 2015. – С.44–48.
13. Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А. Роль ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в диагностике рака предстательной железы//Практическая медицина. – 2017. – № 7. – С. 156–159.
14. Шестопалова О.Ю., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. и др. Роль совмещенной МРТ-УЗИ прицельной биопсии предстательной железы в диагностике рака предстательной железы// Урология. – Москва. – 2019. – № 1. – С.73–77.
15. Aigner F., Pallwein L., Schocke M. et al. Comparison of real-time Sonoelastography with T2 weighted endorectal magnetic resonance imaging for prostate cancer detection // J. Ultrasound Med. – 2011. – V.30. – №5. – P.643–649.
16. Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis // Lancet. – 1853. V. 1. – P. 393.
17. Bashir M.N. Epidemiology of Prostate Cancer// Asian Pac J Cancer Prev. – 2015. – V. 16(13). – P. 51.
18. Blute M.L. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy//J.Urol. – 2011. – V.165. – P.119–125.
19. Bercoff J., Tanter M., Fink M. Supersonics shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. – 2004. – V.51. – №4. – P.396–409.
20. Barr R.G., Memo R., Schaub C.R. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results// Ultrasound Q. – 2012. – V.28. – №1. – P.13 – 20.
21. Cochlin D., Ganatra R., Griffiths D. Elastography in the detection of prostatic cancer// Clin. Radiol. – 2002. – V.57. – P. 1014–1020.
22. Correia J.M., Khairoun A., Tissier A.M. et al. Transrectal quantitative Shear Wave Elastography: application to prostate cancer. A feasibility study// Poster Presented at the European Congress of Radiology. – Vienna. – 2011.
23. DeGrado T.R., Coleman R.E., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer// Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P.110–117.
24. Eichler K., Hempel S., Wilby J. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review// J. Urol. – 2006. – V. 175(5). – P.1605–1612.
25. Gurel B., Lucia M.S., Thompson I.M. et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial// Cancer epidemiology biomarkers and prevention. – 2014. – P.56.
26. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2010 Cancer Incidence and Mortality Worldwide// IARC Cancer Base. – 2011. – № 10.
27. 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. – V. 43. – P.187–199.
28. Hodges K.B., Bacheri E., Cheng L. Prostate Cancer Biomarkers: current Status // Crit Rev Oncog. – 2017. – V. 22(5–6). – P.253–269.
29. Hricak H., Choyke P.L., Eberhardt S.C. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective // Radiology. – 2007. – 243. – P. 28–53.
30. Kotzerke J., Gschwend J.E., Neumaier B. PET for prostate cancer imaging: still a quandary or the ultimate solution? // J. Nucl. Med. – 2002. – V. 43. – P.200–202.
31. Kotzerke J., Volkmer B.G., Glatting G. et al. Intraindividual comparison of [11C] acetate and [11C] choline PET for detection of metastases of prostate cancer// Nuklearmedizin. – 2003. – V. 42. – P.25–30.
32. König K., Scheipers U., Pesavento A. et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate // J.Urol. – 2005. – V.174. – №1. – P. 115–117.
33. Kamoi K., Okihara K., Ochiai A. et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer// Ultrasound Med. Biol. – 2008. – V.34. – № 7. – P. 1025–1032.

34. Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues // Ultrason Imaging. – 1991. – V. 13. – P. 111–134.
35. Ophir J. et al. Elastography: Imaging the Elastic Properties of Soft Tissues with Ultrasound // J. Med. Ultrasonics. – 2002. – P. 155–171.
36. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues // Ultrason Imaging. – 1991. – V. 13. – N.2.
37. Pepe P., Garufi A., Priolo G. et al. Can 3-Tesla pelvic phased-array multiparametric MRI avoid unnecessary repeat prostate biopsy in patients with PSA < 10 ng/mL // Clin Genitourin Cancer. – 2015. – V. 13(1). – P. 27–30.
38. Rodriguez-González A., Molina A.R., Benitez-Rajal J., Lacal J.C. Phospholipase D and choline kinase: their role in cancer development and their potential as drug targets // Prog Cell Cycle Res. – 2003. – V. 5. – P. 191–201.
39. Rodriguez-González A., Molina A.R., Fernández F. et al. Inhibition of choline kinase as a specific cytotoxic strategy in oncogenetrans formed cells // Oncogene. – 2003. – V. 22. – P. 8803–8812.
40. Ramirez de Molina A., RodriguezGonzalez A., Gutierrez R. et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers // Biophys Res Commun. – 2002. – V. 296. – P. 580–583.
41. Roivainen A., Forsback S., Gronroos T. et al. Blood metabolism of [methyl-11C] choline: implications for in vivo imaging with positron emission tomography // Eur J Nucl Med. – 2000. – V. 27. – P. 25–32.
42. Rietbergen J.E.W., Krause R., Kirkels W.J. et al. Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal Ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection // Br. J. Urol. – 1997. – V. 79. – P. 57–63.
43. Rifkin M.D., Zerhouni E.A., Gatsonis C.A. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: results of a multiinstitutional cooperative trial // N. Engl. J. Med. – 1990. – V. 323. – P. 621–626.
44. Rao M., Varghese T. Correlation analysis of the beamangle dependence for elastography // J. Acoust. Soc. Am. – 2006. – V. 119. – №6. – P. 4093–4101.
45. Siegel R., Naishadman D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. – 2013. – V. 63(1). – P. 11–30.
46. Scheltema M.J., Tay K.J., Postema A.W. Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal therapy: report from a Delphi consensus project // World J Urol. – 2017. – V. 35(5). – P. 695–701.
47. Scheidler J., Hricak H., Vigneron D.B. et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study // Radiology. – 1999. – V. 213. – P. 473–480.
48. Treece G., Lindop J., Chen L., Housden J., Prager R. and Gee A. Real-time quasi-static ultrasound elastography // Interface Focus. – 2011. – P. 540–552.
49. Thörner G., Reiss-Zimmermann M., Otto J. et al. Novel technique for MR elastography of the prostate using a modified standard endorectal coil as actuator // J. Magn Reson Imaging. – 2013. – V. 37(6). – P. 1480–1485.
50. Yao S.L., Lu-Yao G. Understanding and appreciating overdiagnosis in the PSA era // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – V. 94(13). – P. 958–960.
51. Yu K.K., Scheidler J., Hricak H. et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging // Radiology. – 1999. – V. 213. – P. 481–488.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND ITS IMPORTANCE IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Khashimova Zilola, MD, MBA, SP, Assistant Professor, MSPAS Program, Dominican University of California, California, United States of America

Helicobacter Pylori (HP) infection has been associated with chronic inflammation of the stomach and may also be associated with Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).

A literature review was conducted on the reported research of HP infection associated with ITP.

Key words. *Helicobacter Pylori*, Idiopathic thrombocytopenic purpura, peptic ulcer, chronic gastritis, gastric B cell lymphoma, hemostasis, autoimmune, hematological pathologies, gastric atrophy, platelets, gastric cancer.

HELICOBACTER PYLORI ИНФЕКЦИЯСИ ВА УНИ ИДИОПАТИК ТРОМБОЦИТОПЕНИК ПУРПУРА РИВОЖЛАНИШИДАГИ АҲАМИЯТИ

Helicobacter pylori (HP) инфекцияси ошқозоннинг сурункали яллиғланиши ва идиопатик тромбоцитопеник пурпура (ИТП) билан боғлиқ бўлиши мумкин. HP инфекциясини ўрганиш ва ИТП ривожланишига HP инфекциясининг таъсир механизми бўйича илмий адабиётлар ўрганилди.

Калит сўзлар: *Helicobacter Pylori*, идиопатик тромбоцитопеник пурпура, ошқозон яраси, сурункали гастрит, ошқозоннинг В-хужайрали лимфомаси, гемостаз, аутоиммун касалликлар, гематологик патологиялар, ошқозон атрофияси, тромбоцитлар, ошқозон саратони.

ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Инфекция *Helicobacter Pylori* (HP) связана с хроническим воспалением желудка и может также быть связана с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Был проведен обзор научной литературы по исследованию инфекции HP и механизм влияния HP-инфекции на развитие ИТП.

Ключевые слова: *Helicobacter Pylori*, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит, В-клеточная лимфома желудка, гемостаз, аутоиммунные заболевания, гематологические патологии, атрофия желудка, тромбоциты, рак желудка.

Introduction. *Helicobacter pylori* infection is a recently re-examined gram-negative bacteria that are radically changing the understanding of the pathogenesis of peptic ulcer disease and, consequently, its treatment [1]. Since *Helicobacter pylori* infection is related to many gastrointestinal diseases including peptic ulcer, chronic active gastritis, gastric B cell lymphoma and gastric cancer [2,3].

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram-negative, spiral-shaped, flagellated, microaerophilic bacillus that colonizes the gastric mucosa and is likely transmitted via the fecal-oral, or oral-oral route during childhood [4–10]. Prevalent in more than half of the world's population, *H. pylori* infection occurs more frequently in developing nations [4,5,7]. There are documented differences in virulence factors between Western and East Asian strains of *H. pylori*, with the Eastern Asian strains suspected to have higher pathogenicity in relation to gastritis and gastric carcinoma [11,12]. *Helicobacter pylori* is recognized as a causative agent for a variety of gastric diseases, including gastritis, peptic ulcer, and gastric atrophy, and is correlated with an increased risk for gastric cancer [13]. The bacterium has also been linked to several extra-gastric diseases including nutritional deficiencies, such as vitamin B12 deficiency, and hematological pathologies, such as idiopathic thrombocytopenic purpura (idiopathic immune-mediated thrombocytopenia, ITP) [14,15].

Helicobacter pylori infection (HP), causing chronic inflammation of the stomach, is accompanied by the production of cytokines, signaling molecules, which causes activation of pro-inflammatory proteins and promotes intracellular mutations not only locally, but also causes some systemic effects and may affect other organs and systems [1,2]. Numerous studies suggest a possible importance of the HP infection in the development of several gastrointestinal diseases [3, 16]. The list of these diseases is quite extensive, and in the genesis of some of them the role of HP infection can be regarded as proven, in others it is associated with only a part of the cases. It is sometimes assumed the genesis role, but the available scientific data are contradictory, and therefore, require further clarification. It is important to emphasize here that extragastric symptoms usually develop after years from the date of the HP-associated gastritis, they can co-exist with it, but sometimes are very long-term consequences of HP infection. The severity of manifestations of extragastric disorders initiated by HP does not correspond to the severity of gastroduodenal pathology. In most cases, extragastric manifestations of chronic gastritis activity is quite low, but to localize it usually has a common character with the involvement of the corpus.

It is well known that seropositivity for *Helicobacter Pylori* infection among healthy people in the population varies considerably from country

to country. This means that the number of people who are carriers of *Helicobacter Pylori* infection decreased over the past decades in the industrialized countries, and that it increases with age.

According to most studies, on the different series of patients, most of the authors have found a high prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. According to the authors, most previous studies involving a fairly large number of patients have been conducted in Italy and Japan. It has been studied that in these countries the prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in healthy population is high (> 70% over the age of 50 years) [5,6], so the prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in these countries cannot be given than among the healthy population.

For the first time the assumption of the association between HP infection and ITP infection was made by A. Gasbarrini et al., who reported an increase in the number of platelets in a patient with ITP after HP eradication [19]. Since a report by Gasbarrini et al. in 1998, an accumulating body of evidence has proposed a pathophysiological link between ITP and chronic *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. Clinical reports have described a spontaneous resolution of ITP symptoms in about 50% of chronic ITP patients following empirical treatment of *H. pylori* infection, but response appears to be geography dependent. Subsequently, this relationship was confirmed by the detection of antibodies to HP and the positive results of respiratory urease test in 70-85% of patients with ITP [8]. G. Emilia et al. [9] showed a 50% efficiency of HP eradication treatment of patients with ITP. After successful eradication of HP, most patients show a significant decrease in the level of anti-platelet antibodies (AT-IgG). In the paper T. Ando et al. [10], the platelet count was normalized, after successful eradication was achieved in 67% of patients, while without HP eradication therapy none of the patients has improvement. It is important that the effect of eradication therapy has a long-term nature and is accompanied by a further increase of the number of platelets to the rules after the end of treatment, and it is saved for at least 2 years and does not require any further treatment. T. Ando et al. [22]

compared the features of the HP strains in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia and in patients with ITP, and found no significant difference in the detection rate of the main factors of HP pathogens such as CagA, VacA, iceA and hpyIIIR/hrgA. However, they noted the same type of chronic nature of HP-associated gastritis in all patients with ITP, which is characterized by predominant involvement of the gastric body and inflammation activity was similar to that of patients with gastric ulcer.

The mechanism of HP infection influence on the development of ITP is not completely clear. Some authors show the direct effect of HP on platelet function, particularly M. Byrne et al. [23]. He showed that HP is able to bind von Willebrand factor and interact with glycoprotein Ib, inducing platelet aggregation. However, given that the other categories of patients (with peptic ulcer disease, chronic gastritis), platelet count before and after eradication does not change, therefore it is unlikely we are talking about the direct influence of HP on platelets. Most likely, HP induces the formation of antiplatelet autoantibodies by chronic immunologic stimuli arising from chronic inflammation or with HP some antigenic similarity and platelets in a certain category of patients. However, not only NO, but a variety of viral infections may be cause of ITP, including Epstein-Barr virus (EBV). However, in this case ITP usually has an acute rather than a chronic condition [24]. Perhaps the coexistence of two chronic infections (HP + EBV) may be more likely to be realized in the chronic ITP in genetically predisposed subjects. T. Suzuki et al. found that the genotype of TGF- β (G / G or G / A) may predispose to an increase in platelet count after eradication of HP [25,26].

Conclusion. Describing the reasons for ITP as a whole, we can conclude that HP infection is a factor of development in some patients with ITP. Therefore, probably, ITP can be divided into 2 categories: HP-associated and independent. All patients with ITP should be evaluated for HP (serologically or by using breath test), and upon detection of HP its eradication should be considered as the first stage of treatment. If the effect of the eradication is positive the further treatment of ITP is not required. In cases the absence of effect it is advisable to appoint pathogenic therapy of ITP.

References.

1. Gasbarini A, Franceschi F. Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. Biomed pharmacotherapy 1999; 53:223-6
2. Tsang KW, Lam SK. *Helicobacter pylori* and extra-digestive diseases. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14:844-50.
3. Parsonnet J, Hansen S, Rodriges I, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267-71
4. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Immune Throm-

- bocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. *Helicobacter*. 2015;20(4):239-251. doi:10.1111/hel.12200
5. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect*. 2003; 5:693–703. [PubMed] [Google Scholar]
6. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:674–9. [PubMed] [Google Scholar]
7. Frenck RW, Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect*. 2003; 5:705–13. [PubMed] [Google Scholar]
8. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002; 359:931–5. [PubMed] [Google Scholar]
9. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA*. 1999; 282:2240–5. [PubMed] [Google Scholar]
10. Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2011; 40:317–24. [PubMed] [Google Scholar]
11. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:14428–33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Shiota S, Matsunari O, Yamaoka Y. Relationship between J-Western CagA subtype and the vacA m2 region of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:3033–4. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007; 117:60–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Franceschi F, Zuccala G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11:234–42. [PubMed] [Google Scholar]
15. Roubaud BC, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013;18(Suppl 1):44–51. [PubMed] [Google Scholar]
16. De Lius DA, Varea C, de la Calle H. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Klin Gastroenterol* 1998; 26:259-63
17. Asaka M, Kimura T, Kudo M, TakedaH, MiyazakiT, MikiK, Graham DY. Relationship between *Helicobacter Pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology*1992; 102:760-6.
18. Ruso A, EboIM, PizettiP, Di Felice G, RavagniniF, SpinelliP. Determination of *Helicobacter pylori* infection seroprevalence among Italian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:867-73.
19. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
20. Grimaz S, Damiani D, Brosolo P et al. Resolution of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori*: a case report. *Haematologica* 1998; 84: 283–4.
21. Emilia G, Longo G, Luppi M et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 812–4.
22. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004; 9: 443–52.
23. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA et al. *helicobacter pylori* bind von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 123: 1846–54.
24. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 263–8.
25. Suzuki T, Matsushima M, Shirakura K et al. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura patients after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2008; 77: 73–8.
26. Recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 1997;1x:319—326.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В-ЛИНЕЙНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКИ**Алланазарова Б.Р.¹, Каримов Х.Я.¹, Бобоев К.Т.¹, Алимов Т.Р.², Липартия М.Г.^{2,3}****РСНПМЦГ¹, РСНПМЦОиР².****ТашПМИ³.**

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний, характеризующихся поражением лимфатической ткани и отличающихся многообразием форм. Использование нового поколения методов исследования привело к успехам в понимании природы опухолей данного типа и улучшению их диагностики. Основными критериями, лежащими в основе классификации ЛПЗ, являются морфологический, иммунофенотипический, генетические критерии. Наиболее распространенная группа – ЛПЗ происходящие из лимфоцитов В-клеточной линии дифференцировки. В статье дается представление и описание о каждой из форм данной категории ЛПЗ: В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ), в частности, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (ДВККЛ), фолликулярной лимфоме (ФЛ), лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфоме клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) и Лимфоме Беркитта (ЛБ). В связи с гетерогенностью ЛПЗ требуют дальнейшего изучения их патогенеза с использованием новейших достижений медицины и молекулярной биологии.

Ключевые слова: Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), генетические критерии, В-клеточной линии, неходжкинские лимфомы (НХЛ), диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы (ДВККЛ), фолликулярные лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), Лимфома Беркитта (ЛБ).

В-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАР: ТАСНИФЛАШ ВА ДИАГНОСТИКА МУ-АММОЛАРИ

Лимфопролифератив касалликлар (ЛПК) – бу лимфа тўқималарига зарар етказиш билан тавсифланадиган ва турли хил шаклларда ажралиб турадиган гетероген ўсма касалликлари гуруҳидир. Тадқиқотнинг янги авлод усулларидан фойдаланиш ушбу турдаги ўсмаларнинг табиатини тушунишда ва уларнинг ташхисини яхшилашда муваффақиятга олиб келади. ЛПК таснифига асосланган асосий мезонлар морфологик, иммунофенотипик, ирсий белгилардир. Энг кенг тарқалган гуруҳ бу В-ҳужайрали дифференциация чизигининг лимфоцитларидан келиб чиққан ЛПК. Мақолада ЛПК ушбу тоифадаги ҳар бир шаклнинг ғояси ва тавсифи берилган: В-ҳужайрали неходжкин лимфомалар (НХЛ), хусусан, диффуз йирик ҳужайрали В-ҳужайрали лимфома (ДЙХ-ВХЛ), фолликуляр лимфома (ФЛ), чегара зонаси лимфомаси (ЧЗЛ), мантия зонаси ҳужайралари лимфома (МЗХЛ) ва Беркит лимфомаси (БЛ). ЛПКнинг гетерогенлиги билан боғлиқ ҳолда тиббий ва молекуляр биология соҳасидаги энг сўнгги ютуқлардан фойдаланган ҳолда уларнинг патогенезини янада ўрганиш талаб этилади.

Калит сўзлар: лимфопролифератив касалликлар (ЛПК), генетик мезонлар, В-ҳужайрали чизик, неходжкин лимфомалар (НХЛ), диффуз йирик ҳужайрали В-ҳужайрали лимфома (ДЙХ-ВХЛ), фолликуляр лимфома (ФЛ), чегара зонаси лимфомаси (ЧЗЛ), мантия зонаси ҳужайралари лимфома (МЗХЛ), Беркит лимфомаси (БЛ).

LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES OF B-LINEAR ORIGIN: PROBLEMS OF CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

Lymphoproliferative diseases (LPD) are a heterogeneous group of tumor diseases characterized by damage to lymphatic tissue and differing in a variety of forms. The use of a new generation of research methods has led to success in understanding the nature of tumors of this type and improving their diagnosis. The main criteria underlying the classification of LPD are morphological, immunophenotypic, genetic criteria. The most common group is LPD derived from lymphocytes of the B-cell line of differentiation. The article gives an idea and description of each of the forms of this category of LPD: B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL), in particular, diffuse large-cell B-cell lymphoma (DLC-BCL), follicular lymphoma (FL), marginal zone lymphoma (MZL), lymphoma mantle zone cells (LMZC) and Burkitt's Lymphoma (BL). In connection with the heterogeneity of LPS, further study of their pathogenesis is required using the latest achievements in medicine and molecular biology.

Key words: Lymphoproliferative diseases (LPD), genetic criteria, B-cell line, non-Hodgkin's lymphomas (NHL), diffuse large-cell B-cell lymphoma (DLC-BCL), follicular lymphoma (FL), marginal zone lymphoma (MZL), lymphoma mantle zone cells (LMZC), Burkitt's Lymphoma (BL).

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний, характеризующихся поражением лимфатической ткани, при которых в результате опухолевой трансформации возникает блок дифференцировки на определенной

стадии развития лимфоцитов. Способность лимфоидных клеток к опухолевой трансформации практически на всем пути клеточной дифференцировки определяет многообразие форм ЛПЗ [1]. В зависимости от степени дифференциации лимфоцитов ЛПЗ делятся

на незрелые – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) / лимфобластную лимфому (ЛЛ) и зрелые формы – лимфогранулематоз или болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы (НХЛ); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ) [2, 3]. В зависимости от типа лимфоцитов, в которых произошла онкогенная трансформация, ЛПЗ подразделяют на В-, Т-, НК-клеточные. При этом около 90% ЛПЗ имеет В-клеточный фенотип [4]. По локализации ЛПЗ разделяют на костномозговые, нодальные и экстранодальные. По этиопатогенезу ЛПЗ могут быть обусловлены первичным (врожденным) иммунодефицитом, вторичным (приобретенным) иммунодефицитом или иммуносупрессией вследствие терапии аутоиммунных заболеваний, заболеваний системы крови/лимфом, либо возникать после трансплантации органов, костного мозга/гемопоетических стволовых клеток крови [5, 6].

Использование нового поколения методов исследования привело к успехам в понимании природы опухолей данного типа и улучшению их диагностики. В соответствии с критериями, предложенными ВОЗ (2008-2016), при верификации диагноза ЛПЗ обязательным является установление линейной принадлежности опухолевых лимфоидных клеток (Т- или В-клеток) и степени их дифференцировки (предшественники или зрелые клетки) [7, 8].

Основными критериями, лежащими в основе классификации ЛПЗ, являются морфологический, иммунофенотипический, генетический критерии.

Морфологический критерий основан на исследованиях, которые проводятся с помощью цитологических, гистологических и иммуногистохимических методов. Объектом исследований при определении морфологического критерия является внешний и внутренний вид клетки каждого типа нозологии ЛПЗ. При цитологической оценке учитывается размер и структура клеточной цитоплазмы и ядра. При

гистологическом исследовании проводится биопсия лимфатических узлов, а также других органов и тканей с детальным исследованием тканевой структуры (архитектоники) и клеточного состава биоптата. Иммуногистохимическое исследование новообразований из лимфоидной ткани является методом выбора при необходимости дифференциальной диагностики опухолей с выраженным сходством гистологического строения.

Имунофенотипический критерий базируется на определении поверхностных и внутриклеточных маркеров – CD-антигенов, уникальных для своей субпопуляции клеток и стадии их развития. Общими маркерами В-лимфоцитов являются CD19, CD20, CD22, CD23, CD72. Определение варианта ЛПЗ методом проточной цитометрии основывается на установлении иммунофенотипа опухолевых клеток, находящихся в периферической крови или костном мозге. [9, 10].

Генетический критерий основан на определении хромосомных и геномных изменений, возникающих при ЛПЗ. Идентификация и характеристика повторяющихся изменений кариотипа в опухолевых клетках имеет большое значение для классификации зрелых лимфоидных новообразований характерными хромосомными перестройками, найденными при ЛПЗ, являются такие, как, например, t(8;14)(q24;q32), ассоциированная с лимфомой Беркитта, t(14;18)(q32;q21), являющаяся часто находкой при фолликулярной лимфоме, t(11;14)(q13;q32), встречающаяся при мантийно-клеточной лимфоме [15].

С учетом молекулярно-биологических особенностей лимфоидных новообразований в последней классификации ВОЗ (2016) В-клеточные ЛПЗ, происходящие из зрелых клеток, выделены в самостоятельную группу заболеваний с дифференцировкой на 51 самостоятельную форму неоплазии (Табл. 1).

Таблица 1.
Новообразования из зрелых В-лимфоцитов, выделяемые в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) [11, 12]

№	Нозологические формы новообразований, происходящих из зрелых В-лимфоцитов	
1	Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)
2	Monoclonal B-cell lymphocytosis	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ)
3	B-cell prolymphocytic leukemia	В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
4	Splenic marginal zone lymphoma	Лимфома маргинальной зоны селезенки

№	Нозологические формы новообразований, происходящих из зрелых В-лимфоцитов	
5	Hairy cell leukemia	Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)
6	Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable	В-клеточная лимфома / лейкоз селезенки неклассифицируемая
7	Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	Диффузная лимфома красной пульпы селезенки из малых В-лимфоцитов
8	Hairy cell leukemia-variant	Волосатоклеточный лейкоз-вариант (ВКЛ-вариант)
9	Lymphoplasmacytic lymphoma	Лимфоплазмоцитарная лимфома (ЛПЛ)
10	Waldenstrom macroglobulinemia	Макроглобулинемия Вальденстрема
11	Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM	Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ), IgM
12	m heavy-chain disease	Болезнь m-тяжелых цепей Болезнь
13	g heavy-chain disease	g-тяжелых цепей Болезнь
14	a heavy-chain disease	a-тяжелых цепей
15	Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A	МГНЗ, IgG/A
16	Plasma cell myeloma	Плазмоклеточная миелома
17	Solitary plasmacytoma of bone	Солитарная плазмоцитома кости
18	Extraosseous plasmacytoma	Внекостная плазмоцитома
19	Monoclonal immunoglobulin deposition diseases	Болезни, связанные с отложением в тканях моноклонального иммуноглобулина
20	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-лимфома lymphoma)	Экстранодальная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки (MALT-лимфома)
21	Nodal marginal zone lymphoma	Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла
№	Нозологические формы новообразований, происходящих из зрелых В-лимфоцитов	
22	Pediatric nodal marginal zone lymphoma	Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста
23	Follicular lymphoma	Фолликулярная лимфома (ФЛ)
24	In situ follicular neoplasia	Фолликулярное новообразование in situ (ФН15)
25	Duodenal-type follicular lymphoma	Фолликулярная лимфома дуоденального типа
26	Pediatric-type follicular lymphoma	Фолликулярная лимфома детского типа (ФЛДТ)
27	Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*	В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ) с перестройкой IRF4

№	Нозологические формы новообразований, происходящих из зрелых В-лимфоцитов	
28	Primary cutaneous follicle center lymphoma	Первичная лимфома кожи из клеток центров фолликулов
29	Mantle cell lymphoma	Лимфома из клеток мантии (ЛКМ)
30	In situ mantle cell neoplasia	Новообразование in situ из клеток мантии
31	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS	Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неуточненная
32	Germinal center B-cell type	Тип из В-клеток зародышевого центра
33	Activated B-cell type	Тип из активированных В-клеток
34	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ), богатая Т-клетками/гистиоцитами
35	Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)	Первичная диффузная крупноклеточная лимфома ЦНС
36	Primary cutaneous DLBCL, leg type	Первичная ДВККЛ кожи, тип нижних конечностей
37	EBV1 DLBCL, NOS	ВЭБ+ ДВККЛ, неуточненная
38	EBV1 mucocutaneous ulcer*	ВЭБ+ язва слизистых/кожи
39	DLBCL associated with chronic inflammation	ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
40	Lymphomatoid granulomatosis	Лимфоматоидный гранулематоз
41	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Первичная В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ) средостения (тимуса)
42	Intravascular large B-cell lymphoma	Внутрисосудистая ВККЛ
43	ALK1 large B-cell lymphoma	ALK+ ВККЛ
44	Plasmablastic lymphoma	Плазмобластная лимфома
45	Primary effusion lymphoma	Первичная лимфома экссудатов
46	HHV81 DLBCL, NOS	HHV8+ ДВККЛ, неуточненная
47	Burkitt lymphoma	Лимфома Беркитта (ЛБ)
48	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	Беркиттоподобная лимфома с аберрацией 11q
49	High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (ВЛВСЗ) с перестройкой генов MYC и BCL2 и/или BCL6
50	High-grade B-cell lymphoma, NOS	В-крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности (ВЛВСЗ), неуточненная
51	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma	В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина

В-клеточные НХЛ – представляют собой группу гетерогенных лимфоидных опухолей, включающих в себя около 60% лимфопролиферативных заболеваний из зрелых форменных элементов гемопоэза В-клеточного происхождения, возникающих из различного типа клеток лимфоидной ткани, имеющих отличия по ряду клинических, цитоморфологических, иммунологических и молекулярно-генетических признаков.

Этиологические факторы НХЛ остаются неясными. В качестве факторов, провоцирующих развитие этих заболеваний, традиционно рассматриваются физические, химические и биологические канцерогены, а также неблагоприятные условия окружающей среды различной природы, вызывающие иммунодефицитные состояния [14, 15]. В ряде случаев прослеживается выраженная корреляция между опухолевой трансформацией и воздействием некоторых вирусов (ВЭБ, HHV-8, ВИЧ и др.) и бактерий (*H. pylori* и др.) [15].

Среди зрелых В-клеточных НХЛ самым частым нозологическим вариантом являются: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), ЛМЗ лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой (*Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT-лимфома)*), лимфома из клеток мантийной зоны (ЛМЗ), лимфома Беркитта (ЛБ) [16].

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом ЛПЗ, включающим гетерогенную группу опухолей, объединенных в одну нозологическую форму на основании специфических морфологических и иммуногистохимических признаков, и составляет около 30% от всех НХЛ [17, 18, 19]. Данная неоплазия характеризуется диффузной пролиферацией атипичных крупных лимфоцитов с везикулярным ядром, ярко выраженными ядрышками и базофильной цитоплазмой. Около 40% пациентов имеют экстранодальные очаги поражения и лишь у 15% пациентов в процесс вовлечен костный мозг [20].

К настоящему времени не существует единого мнения о патогенезе ДВККЛ. Известно, что данный тип В-клеточной лимфомы может развиваться как *de novo*, так и в результате трансформации из других вариантов лимфоидных опухолей. К настоящему времени выделено два основных подтипа ДВККЛ: из В-клеток, подобных клеткам герминативного центра – GCB-подтип, характеризующийся более благоприятным прогнозом, и из активированных В-клеток – ABC-подтип, который характеризу-

ется более агрессивным течением и худшим ответом на терапию [21]. В рамках крупного международного исследования «*Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project*» ДВККЛ была разделена на три биологически различных и прогностически значимых молекулярных подтипа: из В-клеток зародышевого центра (подтип GCB), из активированных В-клеток (подтип ABC) и медиастинальный вариант с поражением средостения (подтип PMBL). Считается, что каждый из подтипов возникает из клеток, находящихся на различных этапах дифференцировки В-лимфоцитов и характеризующихся различными механизмами онкогенной активации, а в основе каждого из этих вариантов лежат свои драйверные мутации [22]. Так, было показано, что при подтипе GCB важную роль в выживании опухолевых клеток и их резистентности к лечению может играть фактор транскрипции *BCL6*, усиление экспрессии которого возникает в результате генетических нарушений, а ДВККЛ подтипа ABC характеризуется высокой экспрессией генов-мишеней факторов транскрипции семейства *NF-kB/Rel*. Гиперэкспрессия *MYC* и *BCL2* была зафиксирована в обоих подтипах [23, 24].

При иммуногистохимическом окрашивании на опухолевых клетках регистрируется экспрессия пан-В-клеточных антигенов *CD19*, *CD20*, *CD22*, *CD79a*, в 60% случаев экспрессируется ген *BCL-6* [25]. Более 30% ДВККЛ имеют хромосомные перестройки с вовлечением региона 3q27, на котором картирован ген *BCL6* [34]. Транслокация *t (14;18) (q32; q21)* с вовлечением гена *BCL2* встречается в 20–30%, а перестройки гена *MYC* – до 10% случаев [26].

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенным типом индолентных лимфом и составляет 20-30% от всех впервые диагностированных НХЛ [27]. При данном злокачественном ЛПЗ первичное нарушение генома происходит в костном мозге на уровне раннего пре-В-предшественника с формированием транслокации *t (14;18) (q32; q21)* [28, 29, 30]. Опухолевым субстратом при ФЛ служат лимфоидные В-клетки центра фолликула (герминативного центра) с морфологией centroцитов, центробластов, имеющих, хотя бы частично тенденцию к фолликулярному росту. Опухоль локализуется преимущественно в лимфатических узлах, может распространяться с вовлечением костного мозга, крови, селезенки, желудочно-кишечного тракта. Частота вовлечения костного мозга при ФЛ колеблется в пределах 40–70%. В клинической картине ФЛ доминирует нодальное генерализован-

ное поражение, но в 20% встречаются случаи экстранодальных локализаций опухоли. ФЛ с лейкомизацией встречается в 4–23% случаев и не всегда сопровождается абсолютным лимфоцитозом в периферической крови [31].

Диагноз заболевания базируется на данных иммуногистохимического исследования опухолевой ткани. Почти все случаи ФЛ положительны на CD19, CD20, CD22, CD79a и CD10 (60%), BCL-2, BCL-6 и редко экспрессируют CD5, CD43 CD11c. Экспрессия CD23 является переменной, но, как правило, результат по данному маркеру отрицательный. В редких случаях фолликулярная лимфома может быть BCL-2-негативная. При этом для диагностики необходимо использование клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления $t(14;18)(q32;q21)$ или реаранжировки *BCL-2*. Молекулярная генетика продемонстрировала, что большинство пациентов с ФЛ имеют пролиферацию Ki-67, BCL-2 и BCL-6. Кроме того, большинство опухолей (89%) являются положительными по мутации KMT2D. Маркерные хромосомные изменения, которые могли бы являться диагностическим признаком ФЛ, отсутствуют. Например, наиболее часто встречаемая транслокация $t(14;18)(q32;q21)$ при ФЛ обнаруживается лишь в 30% случаев ДВККЛ и в небольшом количестве реактивных лимфатических узлов, подверженных фолликулярной гиперплазии.

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой редкий (3–9%) подтип НХЛ. Данная форма делится на 3 группы: селезеночные ЛМЗ, узловые ЛМЗ и ЛМЗ лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома), которая представляет собой наиболее часто встречающийся подтип ЛМЗ. Все подтипы ЛМЗ имеют морфологическое и иммунофенотипическое сходство; однако молекулярные и клинические характеристики различаются для каждой нозологии. Злокачественные клетки экспрессируют типичные В-клеточные маркеры, включая PAX5, CD79a и CD20, однако редко экспрессируют CD10, CD5 или CD23. Гистологически опухолевые клетки различаются по размеру и контуру с дифференциацией по месту возникновения – в узловой, фолликулярной или диффузной структуре. Клетки могут иметь обильную прозрачную цитоплазму, внешний вид плазмцитомов и экспрессировать поверхностный иммуноглобулин (Ig) [32].

Селезеночная ЛМЗ (СЛМЗ) поражает селезенку и лимфатические узлы ворот селезенки, костный мозг и периферическую кровь,

иногда печень. При этом периферические лимфатические узлы обычно не вовлечены [33]. Морфологически очаговые опухолевые инфильтраты располагаются вокруг белой селезеночной пульпы или заменяют реактивные зародышевые центры со сглаживанием картины нормального фолликула. Опухолевые лимфоидные клетки могут определяться в периферической крови и иногда характеризуются наличием ворсинок. Для иммунофенотипа опухолевых клеток СЛМЗ характерна экспрессия поверхностных иммуноглобулинов (Ig) классов IgM+, IgD+ / –, экспрессия маркеров CD19+, CD20+, CD22+, CD24+, CD79a+, FMC7+, CD5 (у 12–50 % пациентов), CD103, CD23 (в 10–31 % случаев); CD11c может встречаться в 50 % случаев и более. В большинстве СЛМЗ определяют перестройку генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, а в половине случаев – соматические мутации VH-гена [34]. Цитогенетически выявляют нарушения в области длинного плеча 7-ой хромосомы – $del7q31-32$. В ряде случаев определяется дисрегуляция гена *CDK6* (циклинзависимая киназа 6), расположенного в локусе 7q21. При кариотипировании нередко встречается полная или частичная трисомия хромосомы 3, 12 и 18, $del13q14$, $del7q$ и ряд других цитогенетических аномалий, [35].

ЛМЗ лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой MALT-лимфома представляет собой экстранодальную В-клеточную лимфому и составляет 10% всех В-клеточных лимфом и до 50% первичных лимфом желудка [36]. Обычно она развивается в слизистой оболочке желудка, но может также возникнуть в других местах желудочно-кишечного тракта, легких, молочных железах, придаточных клетках глаза и слюнных железах. Считается, что MALT-лимфомы возникают из-за ассоциированной с патогенами пролиферации, управляемой антигеном, от таких объектов, как *H. pylori* в желудочном отделе пищеварительного тракта, *Campylobacter jejuni* при заболеваниях тонкой кишки, *Borrelia burgdorferi* при кожных MALT-лимфомах и *Chlamydia psittaci* при глазных MALT-лимфомах. Кроме того, постоянное воздействие ауто-антигенов при аутоиммунных расстройствах, таких как тиреоидит Хашимото и синдром Шегрена, также ассоциируется с MALT-лимфомами. Кроме того, в патогенезе MALT-лимфом участвуют множественные молекулярные aberrации. В частности, соматическими мутациями или делециями хромосомы 6q, обуславливающие активацию пути ядерного фактора κB (NF- κB), по-видимому, играют заметную роль в патогене-

незе MALT-лимфом; эти генетические изменения в итоге приводят к инактивации TNFAIP3, который участвует в Toll-подобном рецепторе и NF- κ B сигнализации [37]. При иммунофенотипировании в случае MALT-лимфом в опухолевых клетках в основном выявляют экспрессию IgM (при отсутствии IgD), реже – IgA или IgG. Опухолевые клетки MALT-лимфомы являются положительными по CD20, CD79a, также может наблюдаться слабая экспрессия CD43 и CD11c. Кроме того, в большинстве клеток определяют один тип легких цепей – κ или λ , что имеет важное значение в дифференциальной диагностике с доброкачественными лимфоидными инфильтратами. При дифференциальной диагностике с другими В-клеточными мелкоклеточными лимфомами характерно отсутствие CD5 (в отличие от большинства клеток мантии и малых лимфоцитов), циклина D1 (в отличие от клеток мантийной лимфомы) и CD10 (в отличие от фолликулярных лимфом) [38].

Цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии при MALT-лимфомах достаточно разнообразны и характеризуются перестройкой генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. В опухолевых клетках наблюдают соматические гипермутации генов вариабельных участков иммуноглобулинов, что указывает на их происхождение из В-клеток памяти постзародышевых центров. К транслокациям, связанным с MALT-лимфомами, относят $t(11;18)(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$, $t(14;18)(q32;q21)$ и $t(3;14)(p14.1;q32)$, приводящих к образованию химерного белка (API2-MALT1) или нарушению регуляции транскрипции (*BCL10*, *MALT1*, *FOXP1*) соответственно. Трисомии хромосом 3, 18, а также других хромосом – редкий и неспецифический признак при MALT-лимфомах. Частота обнаружения транслокаций или трисомий заметно различается в зависимости от первичной локализации заболевания. Транслокацию $t(11;18)(q21;q21)$ чаще всего обнаруживают в MALT-лимфомах легких и желудка, $t(14;18)(q32;q21)$ – в MALT-лимфомах придатков глаза/орбиты и слюнных желез, $t(3;14)(p14.1;q32)$ – в MALT-лимфомах щитовидной железы, придатков глаза/орбиты и кожи [39].

ЛМЗ лимфатического узла (ЛМЗЛУ) – редкое заболевание, которое составляет 2% всех лимфоидных новообразований. Локализация поражения – периферические лимфатические узлы, иногда наблюдают поражение костного мозга и периферической крови [40]. Морфологически ЛМЗЛУ представлена опухолевыми клетками, малыми лимфоцитами и редкими

плазматическими клетками, которые инфильтрируют маргинальную зону реактивных фолликулов и распространяются в межфолликулярные пространства лимфатических узлов. При диффузном поражении в сохранившихся фолликулах можно выявить фолликулярные дендритные клетки и определить маркеры зародышевых центров. Наличие остатков фолликулярных дендритных клеток показывает колонизацию фолликулов, что помогает установлению диагноза ЛМЗЛУ. Опухолевые клетки имеют средний размер, овальные или вдавленные ядра с нежной структурой хроматина (центроцитоподобные В-клетки), также могут присутствовать клетки с бобовидным ядром и широким ободком светло-голубой цитоплазмы (моноцитоподобные В-клетки). Иммунофенотип большинства ЛМЗЛУ в 50% случаев характеризуется положительной экспрессией пан-В-клеточных маркеров с коэкспрессией CD43. Экспрессия CD5, CD23, CD10, BCL6 и циклина D1 отрицательна. Экспрессия BCL2 положительна в большинстве случаев, а IgD – в меньшинстве случаев. При генетических исследованиях в ЛМЗЛУ наблюдают перестройку генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, соматические мутации *VH3*- и *VH4*-генов, а также трисомии 3-й, 18-й и 7-ой хромосом.

Лимфома клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) – редко встречающийся (6%) вариант В-клеточной НХЛ [41], в подавляющем числе случаев представленный агрессивно протекающим заболеванием, вовлекающим различные группы лимфатических узлов, кольцо Вальдейера, печень, селезенку, костный мозг с лейкоэмическим составом периферической крови, желудочно-кишечный тракт, орбиту и другие экстранодальные органы [42]. Основным моментом в патогенезе ЛКМЗ считается транслокация $t(11;14)(q13;q32)$. Оптимальным способом определения $t(11;14)(q13;q32)$ является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH): частота выявления транслокации этим методом при ЛКМЗ достигает 99%. В результате мутаций гена *CCND1*, находящегося в хромосомном локусе 11q13, происходит гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1. Установление факта избыточной экспрессии циклина D1 является одним из основных молекулярных и иммунологических маркеров ЛКМЗ [43]. В редких случаях, при типичной клинической и иммуноморфологической картине $t(11;14)(q13;q32)$ и гиперэкспрессии *cyclin D1* отсутствуют, однако имеется гиперэкспрессия *cyclin D₂* или *cyclin D₃*. В случаях *cyclin D1*-негативных лимфом из клеток

мантии при диагностике можно дополнительно использовать антитела к р27 (слабая ядерная экспрессия) [44].

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой агрессивную В-клеточную лимфому, которая характеризуется преимущественно экстранодальной локализацией опухоли, частым вовлечением в злокачественный процесс костного мозга и центральной нервной системы [45, 46]. Иммунофенотипическим исследованием опухолевых клеток при ЛБ выявляют экспрессию IgM, Ig легких цепей-κ или λ, CD19+, CD20+. Отличительными чертами ЛБ являются высокая пролиферативная активность опухолевых клеток (Ki-67 почти 100%) и наличие перестройки гена *c-MYC* в области тяжелых цепей иммуноглобулина в результате транслокации t(8;14)(q24;q32) [47, 48] или легких цепей-κ или λ при транслокации t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11) [49], которые обнаруживаются цитогенетическими или молекулярно-цитогенетическими методами почти во всех случаях ЛБ [50]. В настоящее время различают три варианта ЛБ: эндемическая (поражающая детей в экваториальной Афри-

ке и Новой Гвинее), спорадическая (у детей и молодых людей в любой точке мира) и иммунодефицитная (связанная главным образом с ВИЧ-инфекцией) [51].

Заключение. Лимфопролиферативные заболевания являются обширной группой злокачественных неоплазий, имеющих социальную значимость в связи с высокой частотой встречаемости и распространенности патологии. Несмотря на достаточно глубокую освещенность проблемы и на то, что в последней классификации ВОЗ на основе современных методов диагностики дается достаточно полное отображение состояния рассматриваемой в данной статье проблемы, отдельные аспекты исследования лимфом все еще нуждаются в более детальном рассмотрении и изучении, что связано с обширностью изучаемой темы и необходимостью развития медицинских технологий, что может быть особенно важно для разработки новых методов ранней дифференциальной диагностики и прогнозирования клинического течения лимфом В-линейного происхождения.

Литература.

1. Гурцевич В. Э. Роль вируса Эпштейна—Барр в онкогематологических заболеваниях человека // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2010. — Т. 3. — №. 3. — С. 222-234. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-virusa-epshteyna-barr-v-onkogematologicheskikh-zabolevaniyah-cheloveka>
2. Boyle P., Levin, B. World cancer report 2008. — IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008. URL: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103010665>
3. Jaffe E. S. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms // WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. — 2008. — P. 158-166. URL: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10024959319/>
4. Джалилов А. Ф. Неходжкинские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики // Онкология. — 2013. — №. 15. — № 4. — С. 264-272. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IM-AGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/OL_2013_15_4_3.pdf
5. Кондратовский П. М., Дубиков А. И., Дорошевская А. Ю. Нарушения в системе белка р53 и их влияние на патогенез хронических лимфопролиферативных заболеваний // Онкогематология. — 2011. — №. 3. — С. 65-75. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-v-sisteme-belka-r53-i-ih-vliyanie-na-patogenez-hronicheskikh-limfoproliferativnyh-zabolevaniy>
6. Jaffe E. S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research //ASH Education Program Book. — 2009. — №. 1. — P. 523-531. URL: <https://ashpublications.org/hematology/article-abstract/2009/1/523/19873>
7. Глузман Д. Ф., Складенко Л. М., Иванивская Т. С., Коваль С. В., Украинская Н. И., Полищук А. С., Швыдка М. С., Завелевич М. П. Новое в классификации ВОЗ В-клеточных опухолей лимфоидной ткани (пересмотр 2016 г.) //Онкология. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 80-85. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/133097>
8. Swerdlow S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris N. L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G. A., Zelenetz A. D., Jaffe E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. — 2016. — Т. 127. — №. 20. — P. 2375-2390. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2375/35286/The-2016-revision-of-the-World-Health-Organization>
9. Новицкий А. В., Никитин В. Ю., Сухина И. А., Тыренко В. В., Иванов А. М. Проточная ци-

- тометрия в дифференциальной диагностике хронических В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2011. – Т. 3. – №.2. – С. 149-165. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protochnaya-tsitometriya-v-differentsialnoy-diagnostike-hronicheskikh-v-kletochnyh-limfoproliferativnyh-zabolevaniy>
10. Хвастунова А. Н. Параллельное исследование морфологии и иммунофенотипа нормальных и патологических лимфоцитов с помощью клеточного биочипа: автореф. дис. ... к.б.н. – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени НИ Пирогова, 2016. – С. 1-26. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30436376>
 11. Глузман Д. Ф., Скляренко Л. М., Ивановская Т. С., Коваль С. В., Украинская Н. И., Полищук А. С., Швыдка М. С., Завелевич М. П. Новое в классификации ВОЗ В-клеточных опухолей лимфоидной ткани (пересмотр 2016 г.) ... С. 80-85. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/133097>
 12. Swerdlow S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris N. L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G. A., Zelenetz A. D., Jaffe E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms .. С. 2375-2390. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2375/35286/The-2016-revision-of-the-World-Health-Organization>
 13. Джалилов А. Ф. Неходжкинские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики ... С. 264-272. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/OL_2013_15_4_3.pdf
 14. Лемешонко Л. С., Висмонт Ф. И. Патофизиологические аспекты гемобластозов. Лейкозы. – Минск БГМУ, Беларусь 2019. – С. 1-50. URL: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/26366>
 15. Hjalgrim H., Engels E. A. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence // Journal of internal medicine. – 2008. – Т.264. – №.6. – С.537-548. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2008.02031.x>
 16. Иванов С. А., Михайлов И. В., Беляковский В. Н. Злокачественные лимфомы. – 2017. – С. 1-26. URL: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/2962>
 17. Капланов К. Д., Волков, Н. П., Клиточенко, Т. Ю., и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. – №. 2. – С. 154-164. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-analiza-regionalnogo-registra-patsientov-s-diffuznoy-v-krupnokletochnoy-limfomoy-factory-riska-i-problemy-immunohimioterapii>
 18. Обухова О. В., Хлынова О. В. Диффузная В-крупноклеточная лимфома под маской хронического заболевания печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №.8. – С. 105-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diffuznaya-b-krupnokletochnaya-limfoma-pod-maskoy-hronicheskogo-zabolevaniya-pecheni>
 19. Расторгуев С. М., Королева Д. А., Булыгина Е. С., Цыганкова С. В., Гончаров Н.Г., Нарайкин О. С., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е., Недолужко А. В. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. – №. 1. – С. 96-100. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-i-prognosticheskoe-znachenie-molekulyarnyh-markerov-diffuznoy-v-krupnokletochnoy-limfomy>
 20. Воропаева Е. Н., Поспелова, Т. И., Воевода, М. И., Максимов, В. Н. Результаты комплексного анализа статуса гена TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т.61. – №.3. – С. 138-143. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-kompleksnogo-analiza-statusa-gena-tr53-u-bolnyh-diffuznoy-v-krupnokletochnoy-limfomoy>
 21. Мисюрина А. Е., Ковригина А. М., Варях Е. А., Мисюрин В. А., Кравченко С. К., Мисюрин А. В., Обухова Т. Н., Куликов С. М., Копылов А. Н., Магомедова А. У., Гемджян Э. Г., Воробьев А. И. Экспрессия белков MYC и BCL2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8. – №. 1. С. 44-53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekspressiya-belkov-myc-i-bcl2-u-bolnyh-diffuznoy-v-krupnokletochnoy-limfomoy>
 22. Iqbal J., Greiner, T. C., Patel, K., et al. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma // Leukemia. – 2007. – Т. 21. – №. 11. – С. 2332-2343. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/>

- j.1365-2796.2008.02031.x
23. Dunleavy K., Grant C., Wilson W. H. Using biologic predictive factors to direct therapy of diffuse large B-cell lymphoma // *Therapeutic advances in hematology*. – 2013. – Т. 4. – №. 1. – С. 43-57. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040620712464508>
 24. Molyneux E. M, Rochford R., Griffin B., Newton R., Jackson G., Menon G., Harrison C. J., Israels T., Bailey S. Burkitt's lymphoma. // *The Lancet* 2017 Volume 379, Issue 9822, 31 March–6 April 2012, P. 1234-1244. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X)<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067361161177X>
 25. Tatsumi Y. (2018) Biology and Pathology of B-Cell Lymphoma. In: Hosono M., Chatal JF. (eds) *Resistance to Ibritumomab in Lymphoma. Resistance to Targeted Anti-Cancer Therapeutics*. – Springer, Cham, 2018. vol 18—С. 9-31. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-78238-6_2
 26. Ma E. S. K. Recurrent cytogenetic abnormalities in Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Cytogenetics*. – Humana Press, New York, NY, 2017. – С. 279-293. URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-6703-2_22
 27. Нестерова Е. С., Кравченко, С. К., Ковригина, Ф. М., Гемджян Э.Г., Пластинина Л. В., Мангасарова Я. К., Бабаева Ф. Э., Мисюрина А. Е., Марголин О. В., Магомедова А. У., Воробьев В. И., Марьин Д. С., Барях Е. А., Поляков Ю. Ю., Зейналова П. А., Володичева Е. М., Глонина Н. Н., Минаева Н. В., Давыдова Ж. А., Савченко В. Г. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб, факторы риска неблагоприятных событий (протокол fl-rus-2013) // *Онкогематология*. – 2018. – Т. 13. – №. 3. – С. 10-24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/folikulyarnaya-limfoma-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-terapii-pervoy-linii-preparatami-bendamustin-i-rituksimab-factory>
 28. Френкель М.А., Моженкова, А.В., Купрышина, Н.А., Фалалеева, Н.А., Фалалеева Н. А. и др. Особенности гемопоэза у больных фолликулярной лимфомой // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2020. – Т. 13. – №. 1. – С. 50-57. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-gemopoeza-u-bolnyh-folikulyarnoy-limfomoy>
 29. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review // *European journal of haematology*. – 2019. – Т. 103. – №. 3. – P. 152-163. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13271>
 30. Preetesh Jain, Michael Wan. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management // *American journal of hematology*. – 2019. – Т. 94. – №. 6. – P. 710-725. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajh.25487>
 31. Нестерова Е. С., Кравченко, С. К., Мангасарова, Я. К., и др. Лейкемизация фолликулярной лимфомы: особенности диагностики и клинического течения редкой формы заболевания // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*. – 2017. – Т. 89. – №. 7. – С. 45-50. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2017/7/1004036602017071045>
 32. Casulo C., Friedberg J. Transformation of marginal zone lymphoma (and association with other lymphomas) // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2017. – Т. 30. – №. 1-2. – С. 131-138. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692616300834>
 33. Славнова Е.Н., Тюрина, Н.Г., Головин, С.Т., Петров, А.Н. Комплексная морфологическая диагностика лимфомы маргинальной зоны ... С. 490-497. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-490-497>. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-morfologicheskaya-diagnostika-limfomy-marginalnoy-zony>
 34. Хвастунова А. Н., Аль-Ради Л. Особенности морфологии и иммунофенотипа опухолевых клеток лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (исследование с помощью клеточного биочипа) // *Онкогематология*. – 2017. – №. 1. – С. 71-77. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-morfologii-i-immunofenotipa-opuholevyh-kletok-limfomy-iz-kletok-marginalnoy-zony-selezenki-issledovanie-s-pomoschyu>
 35. Ma E. S. K. Recurrent cytogenetic abnormalities in Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Cytogenetics*. – Humana Press, New York, NY, 2017. – С. 279-293. https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-6703-2_22
 36. Lee H. G., Lee J. Y., Song J. M. Malignant lymphoma on parotid gland: a clinical case // *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. – 2017. – Т. 43. – №. 2. – С. 138-143. URL: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5125/jkaoms.2017.43.2.138>
 37. Casulo C., Friedberg J. Transformation of marginal zone lymphoma (and association with other

- lymphomas) //Best Practice & Research Clinical Haematology. ... С. 131-138. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692616300834>
38. Хвастунова А. Н., Аль-Ради Л. Особенности морфологии и иммунофенотипа опухолевых клеток лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (исследование с помощью клеточного биочипа) //Онкогематология. – 2017. – №. 1. – С. 71-77. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-morfologii-i-immunofenotipa-opuholevyh-kletok-limfomy-iz-kletok-marginal-noy-zony-selezenki-issledovanie-s-pomoschyu>
39. Ma E. S. K. Recurrent cytogenetic abnormalities in Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia ... С. 279-293. URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-6703-2_22
40. Marco Pizzi, Livio Trentin, Andrea Visentin, Deborah Saraggi, Veronica Martini, Vincenza Guzzardo, Simona Righi, Federica Frezzato, Francesco Piazza, Elena Sabbatini, Gianpietro Semenzato MD2 and Massimo Rugge Cortactin expression in non-Hodgkin B-Cell Lymphomas: a new marker for the differential diagnosis between Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle Cell Lymphoma // Human Pathology Volume 85, March 2019, P. 251-259. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817718304465>
41. Канкумашева Э.И., Валиахметова Ч.Х. Лимфомы клеток мантийной зоны. Новые возможности диагностики и лечения (эпидемиологическое исследование) // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – №. 4. – С. 261-265. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/limfomy-kletok-mantiynoy-zony-novye-vozmozhnosti-dagnostiki-i-lecheniya-epidemiologicheskoe-issledovanie>
42. Аль-Ради Л.С., Барях, Е.А., Белоусова, И.Э., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний // М.: Буки Веди. – 2014. – С. 1-274. URL: <http://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/5b8864cc9ea23c1f601ed22d47c1433f.pdf>
43. Канкумашева Э.И., Валиахметова Ч.Х. Лимфомы клеток мантийной зоны. Новые возможности диагностики и лечения (эпидемиологическое исследование) //Креативная хирургия и онкология. ... С. 261-265. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/limfomy-kletok-mantiynoy-zony-novye-vozmozhnosti-dagnostiki-i-lecheniya-epidemiologicheskoe-issledovanie>
44. Славнова Е. Н. Эволюция взглядов на морфологическую диагностику лимфом //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4. – №. 5. – С. 69-77. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2015/5/202305-218X20150513>
45. Dozzo M., Carobolante, F., Donisi, P. M., et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges //Adolescent health, medicine and therapeutics. – 2017. – 8. – P. 11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207020/>
46. Elizabeth M Molyneux, Rosemary Rochford, Beverly Griffi n, Robert Newton, Graham Jackson, Geetha Menon, Christine J Harrison, Trijn Israels, Simon Bailey. Burkitt's lymphoma. ... P. 1234-1244[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X) URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067361161177X>
47. Hecht J. L., Aster J. C. Molecular biology of Burkitt's lymphoma //Journal of Clinical Oncology. – 2000. – Т. 18. – №. 21. – С. 3707-3721.
48. Klapproth K., Wirth T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis //British journal of haematology. – 2010. – Т. 149. – №. 4. – С. 484-497. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08159.x>
49. Bellan C., Lazzi, S., Hummel, M., et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas //Blood. – 2005. – Т. 106. – №. 3. – С. 1031-1036. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/106/3/1031/21834/Immunoglobulin-gene-analysis-reveals-2-distinct>
50. Salaverria I., Martin-Guerrero, I., Wagener, R., et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2014. – Т. 123. – №. 8. – С. 1187-1198. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa012914>
51. Барях Е. А., Тюрина, Н. Г., Воробьев, В. И., и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04 //Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2015. – Т. 87. – №. 7. – С. 4-14. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2015/7/380040-36602015071>

УДК: 616.33 -006.6 - 053.81 : 577.21:612.017.1-089

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Чориев Э.Б., Гафур-Ахунов М.А.

ЦРПКМР, Бухарский филиал РСНПМЦОиР

Рак желудка остается одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется более 1,2 млн. случаев рака желудка. Заболевание наиболее часто встречается в странах Азии, Юго-Восточной Азии и Африке. Диагностика рака желудка не представляет трудности, но несмотря на это в онкологические учреждения до 70% больных поступают в III-IV стадии заболевания. Из-за этого в большинстве случаев больные нуждаются в проведении химиотерапии.

Анализ эффективности химиотерапии свидетельствует, что в большинстве случаев молекулярно-биологические и молекулярно-генетические исследования позволяют определить тактику лечения и прогноз заболевания. Кроме того, важное значение имеют наследственные факторы и различные синдромы. В статье подробно описываются молекулярно-биологические и молекулярно-генетические маркеры, которые являются предикторами, в развитии опухоли желудка, а также генетическими маркерами в программировании опухоли. Изучение мутаций этих генов и генов сигнальных путей позволяют разработать патогенетическую терапию рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, генная мутация, сигнальный путь, амплификация, ДНК, метилирование, белковые маркеры, ген-супрессоры гиперметилирование.

ОШҚОЗОН САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШДА МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАР

Ошқозон саратони онкологик касалликлар ичида энг кўп, учрайдиган касалликлар турига киради. Ҳар йили дунё бўйича 1,2 млн.дан зиёд кишида бу касаллик аниқланади. Касаллик айниқса Осиё Жанубий-Шарқий Осиё ва Африка давлатларида кенг тарқалган. Ошқозон саратонига ташхис қўйиш қийин эмас, лекин 70% ҳолатда онкология муассасаларига беморлар ўтиб кетган III-IV босқичларда мурожаат қилишмоқда шунинг учун ҳам аксарият беморлар кимёвий терапия олишга мажбур бўлмоқдалар. Ошқозон саратонида кимёвий терапия самарадорлиги аксарият ҳолатларда молекуляр-биологик ва молекуляр-генетик текширишга боғлиқ бўлиб, даволаш тактикасини аниқлаб беради. Бундан ташқари ирсиятга боғлиқлиқ ва турли синдромлар муҳим аҳамиятга эга. Тўлақонли молекуляр-биологик ва молекуляр-генетик маркерлар ошқозон саратонини ривожланишида предиктор сифатида ва ўсмани прогрессиясида аҳамияти кўрсатилган. Беморларда генларни мутациясини ва сигнал йўллари иштирокини ўрганиш ошқозон саратонида патогенетик терапия ўтказиш имкониятини яратади.

Калит сўзлар: ошқозон саратони, ген мутацияси, сигнал йўли, амплификация, ДНК, метиллаш, оксил маркерлари, ген супрессорлар, гиперметиллаш.

MOLECULAR-BIOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER

Stomach cancer remains one of the most common cancers. More than 1.2 million cases of stomach cancer are registered in the world every year. The disease is most common in Asia, Southeast Asia and Africa. Diagnosis of stomach cancer is not difficult, but despite this, up to 70% of patients are admitted to oncological institutions in stages III-IV of the disease. Because of this, in most cases, patients need chemotherapy. Analysis of the effectiveness of chemotherapy shows that in most cases, molecular biological and molecular genetic studies can determine the tactics of treatment and the prognosis of the disease. In addition, hereditary factors and various syndromes are important. The article describes in detail the molecular biological and molecular genetic markers, which are predictors in the development of gastric tumors, as well as genetic markers in tumor programming. The study of mutations in these genes and genes of signaling pathways allows the development of pathogenetic therapy for stomach cancer.

Key words: stomach cancer, gene mutation, signaling pathway, amplification, DNA, methylation, protein markers, hypermethylation suppressor gene.

Рак желудка (РЖ) остаётся одним из основных жизнеугрожающих онкологических заболеваний человека. В 2018 году в мире диагностировано 1,2 млн. новых случаев РЖ. При этом в общей структуре заболеваемости рак желудка занимает четвертое место, уступая первенство раку легкого, молочной железы и колоректального рака.

Самый высокий показатель 5-летней выживаемости больных раком желудка (52%) зафик-

сирован в Японии, где с 1960 г. в рамках общей программы медицинского обследования внедрен метод фотофлюорографии. Этот опыт не нашел широкого применения в других странах мира в связи с необходимостью больших затрат, чем объясняется более низкий показатель 5-летней выживаемости (27%) в странах Западной Европы [Мерабишвили В.М., 2001]. Анализ эффективности молекулярно-биологических и молекулярно-генетических маркеров

у больных раком желудка, свидетельствует, что проведение молекулярно-генетического исследования позволяет определить тактику лечения и прогноз заболевания. Применение таргентных препаратов улучшает результаты лечения и качества жизни. Больных раком желудка, Для определения выбора метода лечения, особенно химиотерапии, а также оценки, эффективности и мониторингирования важное значение имеет определения у больных молекулярно – биологических и молекулярно-генетических маркеров. По данным многих авторов [1,12,14,31,37,42,46,47] это приводит к проведению индивидуализированного лечения у больных раком желудка, особенно в далеко зашедших стадиях опухолевого процесса.

Белковые маркеры. Применяющиеся в настоящее время иммунохимические и биохимические методы, которые основываются на выявлении онкомаркеров - белков, содержание которых в крови изменяется при онкологических заболеваниях, но они неинформативны для ранней диагностики рака желудка. Настоящее время при диагностике рака желудка чаще всего используется исследование следующих белковых маркеров: раковый эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (АФП), раковый антиген СА 72.4 (СА 72.4), углеводный антиген СА 19.9.

Пожалуй, самым известным и широко используемым опухолевым маркером является раковый эмбриональный антиген (РЭА). Это - гликопротеин, вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. Синтез РЭА после рождения ребенка подавляется, и у здоровых взрослых людей в сыворотке и в других биологических жидкостях он не обнаруживается [Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. (2003) Онкомаркеры, М.]. Концентрация РЭА в сыворотке крови повышается (выше 5 нг/мл) при развитии ряда злокачественных новообразований пищеварительной, дыхательной системы и карциномы молочной железы, головы и шеи. Повышение уровня РЭА наблюдается и при доброкачественных заболеваниях печени, легких, аутоиммунных заболеваниях (в 20-50% случаев).

При раке желудка чувствительность первичной диагностики для РЭА не превышает 57,6% специфичность - 79% [Tocchi A. и соавт. (1998) J.Cancer Res.Clin.Oncol., 124, 450-455.] [13]. Показано, что уровень РЭА коррелирует со стадией заболевания раком желудка, глубиной инвазии, вовлечением в злокачественный процесс лимфатических узлов, наличием отдаленных метастазов [Tachibana M. и соавт. (1998) J.Am.Coll.Surg.,187, 64-68.][12]. Было

выявлено прогностическое значение РЭА при раке желудка. У пациентов с повышенным уровнем данного маркера показатель пятилетней выживаемости больных раком желудка равнялся 31,7%, у пациентов с недетектируемым РЭА -77,3% Чувствительность диагностики при рецидивах рака желудка, основанная на измерении уровня РЭА, по данным Марелли Д и соавт. [9], составила 44%, тогда как при первичной диагностике-16%, что подтверждается другими исследованиями.

АФП был впервые обнаружен в сыворотке плода в 1956 г. [2]. Этот гликопротеин секретируется в норме клетками желточного мешка, а на поздних сроках печенью и клетками желудочно-кишечного тракта эмбриона. У взрослого человека концентрация в плазме не превышает 15 нг/мл. Повышенное содержание АФП регистрируется при развитии гепатоцеллюлярной карциномы, опухоли желточного мешка, циррозе печени, гепатитах [Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. (2003) Онкомаркеры, М.]. Концентрация этого антигена в сыворотке крови здоровых доноров составляет 0-6 Ед/мл. Повышение уровня СА 72.4 в крови описано у больных с опухолями молочной железы, толстой кишки, эндометрия, легких, карциномой яичника [1].

Чувствительность первичной диагностики РЖ основанная на иммунодетекции СА 72.4 не превышает 58%, однако специфичность составляет около 98% [12,35,7]. Уровень СА 72.4 при раке желудка выше нормы свидетельствует о повышенном риске смерти пациента от этого заболевания. Так, по данным Гаспар М.Дж. [7], 3-летняя выживаемость больных с уровнем СА 72.4 выше нормы составляет 34%, тогда как у пациентов с нормальным уровнем СА 72.4 она составляет 69%. По данным Марелли Д. и соавт., чувствительность диагностики рецидивов с использованием СА 72.4 составляет 51%, специфичность - 97% [9]. Таким образом, изменение уровня СА 72.4 помогает сделать вывод о стадии заболевания, распространенности опухолевого процесса и прогнозировать течение болезни.

Углеводный антиген СА 19.9 представляет собой гликопротеин, который синтезируется эпителиальными клетками поджелудочной железы, желудка, эндометрия и слюнных желез [8, 9], где и обнаруживается в незначительных концентрациях. Повышенный уровень СА 19.9 (выше 37 Ед/мл) регистрируется при онкологических заболеваниях поджелудочной железы (с чувствительностью 70-90% и специфичностью 68-91%) [10], желудочно-кишечного тракта: толстой кишки, желудка, гепато-бил-

лиарной системы, и при доброкачественных заболеваниях печени [9]. При раке желудка чувствительность первичной диагностики иммуноферментного анализа углеводного антигена СА 19.9 не превышает 50% [4, 5, 6]. Невысокая чувствительность первичной диагностики РЖ на основе СА 19.9 возрастает при диагностике рецидива болезни и составляет 55-56%, при этом анализ характеризуется высокой специфичностью (от 74-94%) [9, 1,11]. Измерение уровня СА 19.9 позволяет сделать выводы о распространенности онкологического процесса, глубине инвазии, вовлечении в него брюшины, серозы и метастатических поражений лимфатических узлов [4,7,9].

Повышенный уровень онкомаркера СА 72-4 наблюдается в сыворотке крови больных с рецидивом рака культи желудка. Кроме того, у больных раком желудка показатели СА 72-4 в сыворотке крови коррелируются со стадией опухолевого процесса[15].

Внедрение иммунохемилюминесцентного метода определения онкомаркера СА 72-4 способствует выявлению рецидива на раннем доклиническом этапе, а мониторинг этого маркера может служить индикатором прогрессирования или регрессии опухолевого процесса [16].

В ряде работ было показано, что комбинированное исследование всех опухолевых маркеров в крови не ведет к значительному повышению чувствительности и специфичности первичной диагностики рака желудка [5, 6]. В связи с этим, основным применением перечисленных белковых маркеров является мониторинг течения заболевания, оценка эффективности лечения и отслеживание рецидива опухоли.

Молекулярно-генетические маркеры. В последние годы установлено, что определенные комбинации (генотипы) однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism - SNP) в генах цитокинов IL-1b, IL-1RN, TNF-a, IL-10 ассоциированы с риском развития рака желудка[13,15,43]. Для разных популяций характерны разные частоты встречаемости аллелей данных SNP, что проявляется и различиями в заболеваемости раком желудка среди популяций. Проведенный мета-анализ различных генетических исследований показал, что азиатские популяции имеют высокую частоту определенных аллелей, которые имеют повышенный риск развития рака желудка по сравнению с другими популяциями [6, 43].

Наследственные синдромы, развития рака желудка встречаются в 1-3% случаев. Они состоят из трех типов: семейный интестиналь-

ный рак желудка, наследственный диффузный рак желудка, синдром желудочной аденокарциномы и проксимального полипоза желудка [40]. В настоящее время наследственных мутаций, ассоциированных с семейным интестинальным раком желудка, не обнаружено.

Наследственный диффузный рак желудка, характеризующийся ранним возрастом начала заболевания, имеет ярко выраженный семейный анамнез и примерно в 45% случаев ассоциирован с мутациями в гене-супрессоре CDH1 [19, 21]. Ген CDH1 кодирует Е-кадгерин - кальций-зависимый трансмембранный гликопротеин, который обеспечивает межклеточную адгезию, а также, связываясь с активными филаментами через белки катеины, участвует в поддержании формы и структуры клетки. Кроме этого, Е-кадгерин воздействует на различные сигнальные пути, например, Wnt, NF-B, а также сигнальные пути RhoГТФаз [32].

Кроме того, наследственный рак желудка ассоциируется с мутациями в генах CTNNA1, BRCA2 и STK11 [40]. Рак желудка может быть проявлением других наследственных синдромов, таких как синдром Ли-Фраумени и синдром Линча [40].

Ген-супрессор TP53 примерно в 50% случаев мутирует при раке желудка. При этом TP53 активируется в ответ на генотоксические стрессы, его белковый продукт инициирует остановку клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз. Мутации в гене TP53 приводят к нарушению данных процессов, они в основном обнаруживаются в 5-8 экзонах, кодирующих в белке TP53 функционально важный ДНК-связывающий сайт [19].

Кроме того, в развитии рака желудка особое место принадлежит точковым мутациями в генах Wnt – сигнального пути, таких как CDH1, APC, CTNNB1. Мутации в данных генах способствуют накоплению β-катеина (белкового продукта гена CTNNB1) в цитоплазме и последующему переносу его в ядро, где он, ассоциируясь с транскрипционным фактором TCF/LEF, стимулируют экспрессию онкогенов C-тус и циклин D1 и, тем самым, способствует прогрессии опухоли [44].

Рак желудка характеризуется клинически значимыми мутациями в генах KRAS, PIK3CA, SMAD4 (участники RAS/MAPK, PI3K/AKT и TGFb – сигнальных путей). Мутации в 12-13 кодонах гена KRAS могут служить важным прогностическим маркером и определять чувствительность или резистентность опухоли к различным терапевтическим препаратам. Мутации в 9 и 20 экзонах гена PIK3CA делают

опухоль более чувствительными к различным ингибиторам PIK3/Akt/mTOR и таким образом служат положительным фактором при лечении [48].

Мутации в гене RHOA1 характерны для диффузного рака желудка и, в отличие от гена ARID1A, затрагивают, в основном, определенные кодоны (Arg5, Gly17, Tyr42), расположенные в 1 экзоне. Функциональный анализ данных мутаций показал, что они делают клетки более резистентными к апоптозу – особому типу апоптоза, происходящему в ответ на утрату связи клетки с внеклеточным матриксом, а также в ответ на «неправильную» адгезию клетки [23].

В настоящее время актуальны исследования закономерностей процессов клональной эволюции опухолевых клеток желудка, направленные на обнаружение точковых мутаций, возникающих как в первичной опухоли, так и в клетках метастазов. Такие исследования позволяют четко разделить мутации, возникающие при инициации развития рака желудка и мутации, возникающие при его прогрессии. Обнаружение таких мутаций, в свою очередь, дает предпосылки для разработки новых таргетных терапевтических средств для лечения метастазирующих опухолей [17, 24].

В последние годы исследователями установлено, что в образцах опухолевых тканях выявлено немало генов (HER2, EGFR, MET (RTK/RAS/MAPK - сигнальный путь), которые с высокой частотой (30–40%) имеют амплификации с участием генов [10]. Амплификация этих генов приводит к повышению экспрессии соответствующих белков-рецепторов. Данные белки являются терапевтическими мишенями для противоопухолевых препаратов, например трастузумаба (назначается при амплификации HER2) и нимотузаба (находится в стадии клинических испытаний как блокатор EGFR) [11]. Также, при раке желудка с высокой частотой обнаруживается амплификация гена VEGFA, кодирующего медиатор ангиогенеза. Учитывая большую роль антиангиогенных препаратов при лечении рака желудка, выявление амплификации VEGFA в дальнейшем может иметь актуальное значение [39]. При EBV-положительном (Эпштейн-Барр положительном) РЖ часто обнаруживается амплификация генов PD-L1, PD-L2, кодирующих специальные ингибирующие рецепторы.

Амплификация генов PD-L1, PD-L2 может служить показанием к применению иммунотерапевтических препаратов [3].

При раке желудка клиническое значение имеет амплификация генов CCND1, CCNE1,

CDK4/6, контролирующих клеточный цикл. В случае амплификации данных генов могут применяться препараты - ингибиторы циклин-зависимых киназ [24]. При этом важно отметить, что амплификация генов контроля клеточного цикла часто происходит совместно с амплификацией генов сигнального пути RTK/RAS/MAPK. В результате подобной ко-амплификации, препараты, ингибирующие сигнальный путь RTK/RAS/MAPK, дают более низкие результаты лечения.

Повышенная экспрессия GATA транскрипционных факторов может наблюдаться в нормальной ткани желудка, но также является и одним из признаков ранних этапов малигнизации [21]. Данные факторы транскрипции (белковые продукты амплифицируемых генов), взаимодействуя друг с другом, активируют другие гены, которые также вовлечены в генез рака желудка.

Наследственные мутации в гене-супрессоре CDH1 ассоциированы с высоким риском развития диффузного рака желудка и имеют плохой прогноз [8].

Под эпигенетической регуляцией подразумевается изменение активности генов без изменения их нуклеотидного состава. Эпигенетические модификации могут затрагивать непосредственно ДНК, например метилирование цитозинов в CG-последовательностях (CpG – островки), расположенных в промоторах генов. В генезе рака желудка большая роль отводится метилированию CpG-островков промоторных областей различных генов-супрессоров и ген CDH1 (примерно в 30% случаев) характеризуется гиперметилированием своего промотора.

Гиперметилирование промотора гена CDH1 снижает его экспрессию и это повышает вероятность развития опухоли [37].

Метилирование промоторов генов SULF2 и WRN может являться предиктивным маркером ответа на химиотерапевтическое лечение. Пациенты с метилированием промоторов данных генов характеризуются более высокой выживаемостью в виду повышенной чувствительности к ингибиторам топоизомеразы-1 [47].

Метилирование геномов позволили обнаружить в опухолевой ткани рака желудка метилированные участки в большом количестве генов и таким образом выявить так называемые «метилиаторные фенотипы» (CpG island methylation phenotype - CIMP) [46]. Пациенты с данным фенотипом характеризуются молодым возрастом и более агрессивным течением заболевания [48].

В опухолях желудка было идентифициро-

вано шесть генов (CTNNB1, EXOSC3, TOP2A, LBA1, LZTR1, CCL5), определенные экспрессионные профили которых ассоциировались с развитием рецидивов после операции [7]. В другом исследовании были выявлены восемь генов (LAMP5, CDC25B, CDK1, CLIP4, LTB4R2, MATN3, NOX4, TFDP1), экспрессия которых ассоциировалась с плохим прогнозом у больных второй стадии, прошедших хирургическое лечение и получавших адъювантную химиотерапию, по сравнению с больными, имеющими также вторую стадию, но не получавших адъювантную терапию [31].

Патогенез рака желудка на молекулярно-генетическом уровне представляет собой сложный комплексный процесс, включающий в себя множество генетических и эпигенетических изменений.

Достигнуты немалые успехи в изучении молекулярно-генетических характеристик рака желудка, выявлены клеточные метаболические пути, вовлеченные в развитие заболевания, а также новые прогностические и диагностические маркеры. Дальнейшие исследования молекулярно-генетических особенностей рака желудка, направленные в первую очередь на поиск новых терапевтических маркеров, продолжают оставаться актуальными.

Трансформация клеток в раковые и прогрессия онкологического процесса связаны с накоплением генетических и эпигенетических изменений в геноме, возникающих в результате нарушения нормального его функционирования [13, 14]. К генетическим изменениям относятся изменения последовательности нуклеотидов, включающие точечные мутации и хромосомные перестройки, такие как анеуплоидия, хромосомные aberrации, потеря гетерозиготности и нестабильность микросателлитов ДНК [13]. В основе большинства эпигенетических изменений при онкологических заболеваниях лежат нарушения метилирования ДНК, приводящие к изменению экспрессии генов [15, 16].

Генетические изменения. Мутации генов являются одной из главных причин, лежащей в основе канцерогенеза, ведущей к активации протоонкогенов (K-Ras, b-катенин) или инактивации генов опухолевой супрессии (p53, APC, p16). В основном они возникают в результате замещения, инсерции, делеции нуклеотидов. На данный момент обнаружено небольшое количество генов, вносящих вклад в развитие рака желудка в результате мутаций. Наиболее исследованы при онкологических заболеваниях гены p53, APC, b-катенин, K-Ras, BRAF [17].

Ген p53 - ген опухолевой супрессии. Продукт данного гена является модулятором транскрипции, специфически взаимодействует с ДНК, трансктивируя гены, являющиеся ингибиторами циклин-зависимых киназ и участвующих в апоптозе клеток. Мутации в гене p53 - самые часто встречающиеся при раке желудка. Частота выявления мутаций гена p53 в опухолевой ткани больных раком желудка варьирует от 0 до 77% [17, 18]. Данные о корреляции между частотой мутирования гена p53 и клинико-патологическими характеристиками противоречивы. Согласно многим исследованиям, частота мутаций в гене p53 возрастает при локализации опухоли в кардиальном отделе по сравнению с дистальными отделами желудка [19, 20]. Ряд исследователей говорят о преобладании мутаций в данном гене при интестинальном типе рака [17, 21, 22], другие подобной корреляции не находят [23]. Выявлен высокий процент обнаружения мутированного гена p53 при высокой степени дисплазии, метаплазии эпителия желудка (до 67%) [18, 23].

Гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров до сих пор носит в значительной степени умозрительный, теоретизированный характер, оставаясь «кабинетной наукой». Его клиническое значение раскрывается в основном при прогнозировании результатов химиотерапии или скрининга. Например, значимая экспрессия Her2/new - назначение трастузумаба, лапатиниба; мутированный ген EGFR - эрлотиниба, gefитиниба, афатиниба; транслокации EML4-ALK-кризотиниба; транслокации BCR-ABL-иматиниба; «дикий» тип генов тирозиновых киназ K-RAS и N-RAS - предикторы эффективности терапии цетуксимабом/панитумумабом, серин-треониновой киназы B-RAFwt - лечения вемурафенибом; наличие мутации генов CDH-1, BRCA-1, MLH1, M-LH3, MSH-2, MSH-6, PMS-1 — аутосомно-доминантное наследование предрасположенности к раннему раку желудка (РЖ) и т.д. В процессе разработки выявляют новые терапевтические «мишени»: ингибиторы ЦОГ-2 (есть сообщения об эффективности ацетилсалициловой кислоты при мутированном PIK3CA), металлопротеиназы, теломераза, фарнезилтрансфераза. ЦОГ-2, наряду с рецептором к фактору роста эндотелия сосудов (vascularendothelial growth factor receptor - VEGFR)-3 (VEGF-C), считается фактором прогноза при РЖ. Экспрессия ERCC1 упоминается как предиктор чувствительности к оксалиплатину при РЖ.

Моноклональные антитела EGFR (цетуксимаб/панитумумаб). Ингибиторы тирозиновой киназы EGFR (эрлотиниб/gefитиниб).

Моноклональные антитела к рецептору Anti-Her2mAbs (трастузумаб). Ингибиторы тирозиновойкиназы Her2 TKI (лапатиниб). Моноклональные антитела к фактору роста Anti-VEGF (бевацизумаб). Моноклональные антитела к рецептору Anti-VEGFR (рамусирумаб). Ингибиторы тирозиновойкиназы VEGFR (сунитиниб/сорафениб/сидира-ниб/апатиниб). Эверолимус - ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin). Онартузумаб - моноклональные антитела к рецептору фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor receptor — HGFR), кодируемому онкогеномс-Met. И некоторые другие молекулы, еще находящиеся на этапе клинических испытаний[14].

Продолжается мультицентровое исследование KEYNOTE-012 (1b фаза), посвященное перспективности иммунотерапии пембролизумабом у больных распространенным PD-L1+ РЖ. РЖ с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability- MSI); хромосомно нестабильный (chromosome instability - CIN) РЖ; вирус Эпштейна - Барр (EBV)-ассоциированный РЖ. Например, при так называемом CIN РЖ отмечают амплификацию гена TP53 (короткое плечо 17-й хромосомы) онкогена Her2/neu (длинное плечо 17-й хромосомы) - соответственно, при ИГХ исследовании будут экспрессированы белки p53 и erbB2 (CD340) CIN РЖ составляет примерно 50% всех злокачественных эпителиальных опухолей желудка, поэтому исследование этих двух маркеров представлялось эффективным. Три другие генетические формы РЖ представлены опухолями с MSI; генетически стабильным раком («рак Наполеона» - CDH-1-индуцированный, белковый продукт Е-кадгерин), или, как его еще называют, кадгериновым РЖ; и EBV-индуцированным РЖ, которым выявляют экспрессию гена из другого сигнального каскада эпидермального рецептора EGFR - PI3K или PIK3CA - фосфоинозитол-3-киназы. Наиболее часто отмечаемой мутацией при РЖ с MSI является так называемое умолкание (silencing) главного гена репарации ДНК - MLH1 [14].

Еще одной, выявленной недавно, генетической особенностью РЖ является принадлежность части случаев (не более 5%) к так называемому синдрому Анжелины Джоли: наличие наследственно передаваемой мутации одного из аллелей гена BRCA-1. Другими заболеваниями, относящимися к этому синдрому, являются рак молочной железы и рак яичника. Делеция оставшегося здорового аллеля (LOH

- loss of heterozygosity - потеря гетерозиготности) ведет ко второму виду наследственного РЖ (первый - CDH1-ассоциированный). Так как все наследственные виды рака принадлежат к доминантно наследуемым, данная мутация проявляется в относительно раннем возрасте (до 50 лет). Также, как и для BRCA-ассоциированного рака молочной железы, наличие амплификации этого гена при РЖ означает резистентность к химиотерапевтическим режимам на основе таксанов и антрациклинов, и наличие чувствительности к митомицину С, цисплатину и PARP-ингибиторам (ингибиторы поли-АДФ-рибоза-полимеразы-парибы), перспективность иммунотерапии. Her2/neu позиционируется не только как фактор чувствительности к терапии трастузумабом, но и эпирубицином, доксорубицином, липосомальным доксорубицином. Все вышесказанное свидетельствует о перспективности этого направления для анализа даже не в лабораторных, а полевых, клинических условиях [14].

Ki-67 - ядерный антиген, окраска антителами к которому характерна в случае наличия клеток, находящихся в пролиферативной фазе клеточного цикла (G1, S, G2, M). Он также считается митотическим индексом. F. Renault-Llorca и соавторы установили, что больные, опухоли которых экспрессируют Ki-67 у >50% клеток, имеют значительный риск развития рецидива заболевания (не местного, а именно клинического рецидива). Экспрессию Ki-67 в исследовании связывали с чувствительностью к химиотерапии доцетакселом.

VEGFR-3 и его ростковый фактор VEGF-C ассоциированы с очень плохим прогнозом при РЖ. Наконец, VEGFR-3 не является обычным маркером того дефектного неоангиогенеза, который происходит в опухоли (образование сосудов без перicyтов, только эндотелиоциты). VEGFR, так же, как и Ki-67, не может быть использован в качестве фактора прогноза терапии: назначение бевацизумаба не требует выполнения данного анализа [14].

Таким образом, в настоящее время существует множество прогностических факторов при раке желудка. Однако их трактовка для оценки риска прогрессирования заболевания в большинстве случаев не однозначна, что требует как продолжения независимых исследований для валидации уже имеющихся маркеров, так поиска новых биологических маркеров на основе современных технологий молекулярно-генетического анализа.

Литература.

1. Белохвостов А.А., Румянцев А.А. (2003) Онкомаркеры: молекуляр-генет. иммунохим., биохим. анализы: Пособие для врачей.
2. Бергstrand С. Г., Царь Д. Демонстрация новой белковой фракции в сыворотке от плода человека (1956) Сканд. J. Clin. Лаборатория Invest 8, 174.
3. Ваухконен М., Ваухконен Х., Сиппонен П. (2006) Бест. Практика и исследования Клиническая гастроэнтерология, 20, 651-674.
4. Гаспар М.Дж., Аррибас И., Кока М.С., Диез-Алонсо М. Прогностическое значение карциноэмбрионального антигена (2001) Tumor Biol., 22, 318-322.
5. Герман Дж. Г., Бэйлин С. Б. Подавление гена при раке в связи с гиперметилованием промотора (2003) N. Engl. J. Med., 349, 2042-2054.
6. Гоонетиллеке К.С., Сиривардена А.К. Систематический обзор углеводного антигена (CA 19-9) как биохимического маркера в диагностике рака поджелудочной железы (2007) EJSO, 33, 266-270.
7. Ишоу М., Даффур Дж., Крамар А., Гургу С., Гренье Дж. Клиническая значимость и прогностическая ценность СА72-4, СЕА и СА19-9 у пациентов раком желудка (2000) Болезнь Маркеры, 16 (3-4), 105-110.
8. Ленгауэр К., Кинзлер К.В., Волгелъштъен Б. Генетическая нестабильность при раке человека (1998) Nature, 396, 643-649.
9. Маррелли Д., Пинто Е., Де Стефано А., Фарнетани М., Гарози Л., Ровиелло Ф. Клиническая применимость СЕА, СА 19-9 и СА 72-4 в последующем наблюдении за пациентами с операбельным раком желудка (2001) Am.J. Хирургия, 181, 16-19.
10. Таджима Й., Ямазаки К., Макино Р., Нишино Н., Масуда Ю., Аоки С., Като М., Морохара К., Кусано М. Различия в гистологических находках, выражениях фенотопических маркеров и генетических изменениях между аденокарциномой кардии желудка и дистальным отделом желудка. (2007) Br. J. Рак, 96, 631-638.
11. ТасФ., АйканН.Ф., АйдынерА., ЯсасевеВ., ТопузЕ. Измерение сывороточного СА 19-9 может быть более ценным, чем СЕО при рекомпрогнозировании рецидива у пациентов с раком желудка (2001) Am. J. Clin. Oncology., 24(2), 148-149.
12. Takahashi N., Yamada Y., Taniguchi H., et al. Clinicopathological features and prognostic roles of KRAS, BRAF, PIK3CA and NRAS mutations in advanced gastric cancer. BMCResNotes. 2014. 7:271. doi: 10.1186/1756-0500-7-271.
13. Токки А., Коста Г., Лепре Л., Лиотта Г., Маззони Г., Чианетти А., Ваннини П. Роль уровней карциноэмбрионального антигена, СА 19-9 и СА 72-4 в сыворотке крови и желудочном соке у пациентов с раком желудка (1998) J.Clin.Oncology., 124, 450-455.
14. Шайхаев Е.Г., ЛыгдыноваБ.Л., Молекулярно-генетические характеристики рака желудка. Вестник Российского научного центра Рентгено-радиологии МЗ России. 2017 №1, с -1-22.
15. Худайбердиева М.Ш., Джураев М.Д. Опухольассоциированный маркер СА-72-4 в ранней диагностике рецидива рака желудка II вопросы онкологии. Материалы VII Всероссийского съезда онкологов.-Москва 2013.- Приложение №3, том 59.- с.984-985.
16. Худайбердиева М.Ш. Рецидив рака желудка, влияние факторов прогноза, пути улучшения ранней диагностики и лечения. Автореферат диссертации доктора философии(PhD) по медицинским наукам. Ташкент 2019г. с.15
17. Чжэн Л., Ван Л., Аджани Дж., Се К. Молекулярные основы развития и прогрессирования рака желудка (2004) Рак желудка7, 61-77.
18. Эггер Г., Лян Г., Апарисио А., Джонс П.А. Эпигенетика болезней человека и перспективы эпигенетической терапии (2004) Природа, 429, 457-463.
19. ЭстеллерМ. Гены гиперметилования CpG-островка и опухолевые супрессоры: процветающее настоящее, светлое будущее (2002) Онкоген, 21, 5427-5440.
20. ЮванР., ГудлерП., ГазводаБ., РепсеС., БрачкоМ., КомельР. Значение генетических аномалий белка р53 у словенских пациентов с карциномой желудка (2007) CroatMed. J., 48, 207-217
21. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014. V. 513. N. 7517. P. 202-209.
22. Chia N.Y., Deng N., Das K., et al. Regulatory crosstalk between lineage-survival oncogenes KLF5, GATA4 and GATA6 cooperatively promotes gastric cancer development. Gut. 2015. V. 64. N. 5. P. 707-719.
23. Corso G., Carvalho J., Marrelli D., et al. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. J ClinOncol. V. 31. N. 7. P. 868-875
24. Deng N., Goh L.K., Wang H., et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. Gut. 2012. V. 61. N. 5. V. 673-84.
25. Dulak A.M., Schumacher S.E., van Lieshout J., et al. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. Cancer Res. 2012. V. 72. N. 17. P. 4383-4393.
26. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000. V. 404. N. 6776. P. 398-402
27. Fenoglio-Preiser C.M., Wang J., Stemmermann G.N., Noffsinger A. TP53 и карцинома желудка: обзор (2003)

Human Mutation, 21, 258-270.

28. Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P., et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002. V. 94. N. 22. P. 1680–1687.
29. Ganesan K., Ivanova T., Wu Y., et al. Inhibition of gastric cancer invasion and metastasis by PLA2G2A, a novel beta-catenin/TCF target gene. Cancer Res. 2008. V. 68. N. 11. P. 4277-4286.
30. Hamilton J.P., Meltzer S.J. Обзор геномики рака желудка. (2006) Clin. Gastroenterol. Hepatol., 4, 416-425.
31. Hanazono K., Natsugoe S., Stein H.J., et al. Distribution of p53 mutations in esophageal and gastric carcinomas and the relationship with p53 expression. Oncol Rep. 2006. V. 15. N. 4. P. 821-824.
32. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. JAMA Oncol. 2015. V. 1. N. 1. P. 23-28.
33. Haveri H., Westerholm-Ormio M., Lindfors K., et al. Transcription factors GATA-4 and GATA-6 in normal and neoplastic human gastrointestinal mucosa. BMC Gastroenterol. 2008;8:9. doi: 10.1186/1471-230X-8-9.
34. Huntsman D.G., Carneiro F., Lewis F.R., et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherin mutations. N Engl J Med. 2001. V. 344. N. 25. P. 1904-1909.
35. Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. Nat Genet. 2014. V. 46. P. 583–587.
36. Kim J., Fox C., Peng S., et al. Preexisting oncogenic events impact trastuzumab sensitivity in ERBB2-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Invest. 2014. V. 124. N. 12. P. 5145-5158.
37. Lee J., Sohn I., Do I.G., et al. Nanostring-based multigene assay to predict recurrence for gastric cancer patients after surgery. PLoS One. 2014 V. 9. N. 3. e90133.
38. Liu X., Chu K.M. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. Biomed Res Int. 2014: 637308. doi: 10.1155/2014/637308.
39. Mattar R., Alvese Andrade C.R., Di Favero G.V., Gama-Rodrigues J.J., Laudanna A.A. Предоперационный уровень своротке CA 72-4, CEA, CA 19-9 и альфа-фетопротейна у пациентов с раком желудка (2002) Rev. Hospital Clin. Фак. Мед. Сан-Паулу, 57, 89-92.
40. Nakamura J., Tanaka T., Kitajima Y., et al. Methylation mediated gene silencing as biomarkers of gastric cancer: a review. World J Gastroenterol. 2014. V. 20. N. 34. P. 11991-12006.
41. Oue N., Mitani Y., Motoshita J., Matsumura S., Yoshida K., Kuniyasu H., Nakayama H., Yasui W. Молекулярная патобиология рака желудка (2006) Cancer, 106, 1250-1259.
42. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E., et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2011. V. 29. N. 30. P. 3968-76.
43. Persson C., Canedo P., Machado J.C., et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. Am J Epidemiol. 2011. V. 173. N. P. 259-70.
44. Polakis P. Wnt signaling in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012. V. 4. N. 5. a008052.
45. Toyota M., Ahuja N., Suzuki H., et al. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. Cancer Res. 1999. V. 59. N. 21. P. 5438-5442.
46. Wang L., Xie L., Wang J., et al. Correlation between the methylation of SULF2 and WRN promoter and the irinotecan chemosensitivity in gastric cancer. BMC Gastroenterol. 2013;13:173.
47. Zouridis H., Deng N., Ivanova T., et al. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. Sci Transl Med. 2012. V. 4. N. 156. 156ra140.

УДК 616-006.4:575.1

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА Р-ГЛИКОПРОТЕИНА В СИСТЕМЕ ДЕТОКСИКАЦИИ КАНЦЕРОГЕННЫХ КСЕНОБИОТИКОВ И ОНКОГЕНЕЗЕ

Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю., Алимов Т.Р.

РСНПМЦГ

Одним из биологических эффектов ксенобиотиков является генотоксическое действие, приводящее к возникновению онкогенных мутаций. Попадающие в организм человека мутагенные и промутагенные вещества могут быть детоксифицированы ферментами биотрансформации ксенобиотиков, однако в случае изменения их энзиматической активности «обезвреживание» мутагенов происходит замедленными темпами. В обзоре рассматриваются биологическая роль и связь с онкогенезом генетического полиморфизма фермента III фазы биотрансформации ксенобиотиков – Р-гликопротеина. Представлены последние данные научной литературы об ассоциативной связи полиморфного гена ABCB1/MDR1 с риском развития злокачественной неоплазии.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков, Р-гликопротеин, генетические полиморфизмы, онкогенез, гемобластоз.

КАНЦЕРОГЕН КСЕНОБИОТИКЛАР ДЕТОКСИКАЦИЯТИЗИМИ ВА ОНКОГЕНЕЗДА Р-ГЛИКОПРОТЕИНГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ БИОЛОГИКАХАМИЯТИ

Ксенобиотикларнинг биологик самараларидан бири генотоксик таъсир ҳисобланиб, онкогенли мутациялар пайдо бўлишига олиб келади. Одам организмига тушган мутаген ва промутаген моддалар ксенобиотикларни биотрансформацияловчи ферментлар ёрдамида зарарсизлантирилиши мумкин, лекин энзим фаоллиги ўзгариши туфайли мутагенларни зарарсизлантирувчи жараён сустлашади. Мақолада ксенобиотикларни биотрансформацияловчи фермент III фазаси бўлган – Р-гликопротеин, генетик полиморфизмининг онкогенез билан алоқаси ва унинг биологик аҳамияти муҳокама қилинган. Ёмон сифатли неоплазиялар ривожланиш хавфи билан ABCB1/MDR1 полиморф гени ўртасидаги ассоциатив боғлиқлиги ҳақида илмий адабиётларнинг охириги йиллардаги маълумотлари берилган.

Калит сўзлар: ксенобиотик биотрансформация, Р-гликопротеин, генетик полиморфизм, онкогенез, гемобластоз.

BIOLOGICAL ROLE OF P-GLYCOPROTEIN GENETIC POLYMORPHISM IN THE DETOXIFICATION SYSTEM OF CARCINOGENIC XENOBOTICS AND ONCOGENESIS

One of the biological effects of xenobiotics is a genotoxic action that leads to oncogenic mutations. Mutagenic and promutagenic substances that enter the human body can be detoxified by xenobiotic biotransformation enzymes, but if their enzymatic activity changes, the “neutralization” of mutagens occurs at a slow pace. The review examines the biological role and relationship with oncogenesis of genetic polymorphism of P-glycoprotein, which is an enzyme of the phase III biotransformation of xenobiotics. The latest scientific literature data on the association of the ABCB1/MDR1 polymorphic gene with the risk of malignant neoplasia are presented.

Key words: biotransformation of xenobiotics, P-glycoprotein, genetic polymorphisms, oncogenesis, hematological malignancies.

Введение. Онкогенная трансформация клетки начинается с возникновения мутаций, приводящих к постоянной активации клеточного деления без участия факторов роста, а также к утрате способности клеток к дифференцировке и апоптозу. Онкогенез гемобластозов, как и любой морфогенетический процесс, приводящий к развитию злокачественного новообразования, является результатом изменений, затрагивающих ДНК гемопоэтических клеток. В настоящее время известно о сотнях различных мутаций, ассоциированных со злокачественным перерождением гемопоэтических клеток (<http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/Anomliste.html>), однако главная роль в инициации злокачественной трансформации клеток принадлежит изменениям в генах-супрессорах опухолей и протоонкогенов [1]. Возникновению драйверной мутации,

инициирующей развитие онкологического заболевания, как правило, предшествует генерирование клеткой ряда изменений генома, создающих молекулярную и метаболическую базу для дальнейших онкогенных событий. К числу таких генетических изменений относятся мутации генов биотрансформации ксенобиотиков, определяющих индивидуальную чувствительность клеток организма к ДНК-повреждающему действию канцерогенов, увеличивающих вероятность возникновения драйверных онкогенных мутаций и злокачественного перерождения клетки.

Активность ферментов системы биотрансформации и ДНК-повреждающее воздействие ксенобиотиков. В процессе жизнедеятельности человек постоянно подвергается воздействию различных факторов окружающей среды химической природы, большая часть

которых имеет антропогенное происхождение (промышленные отходы, пестициды, выбросы автотранспорта, лекарственные препараты и др.). Эти чужеродные для организма химические соединения – ксенобиотики – могут изменять структурные компоненты живых клеток, оказывая ферментопатическое, мембранопатологическое, а также генотоксическое действие, в результате которого в организме человека возникают мутации.

Благодаря эволюционно выработанной и наследственно закрепленной у человека защите от воздействия ксенобиотиков, поступающие в организм извне чужеродные вещества подвергаются метаболизму и выведению с участием трехстадийной системы детоксикации, осуществляемой ферментативными и неферментативными процессами. Первая фаза происходит путем окисления, восстановления или гидролиза молекул ксенобиотиков и осуществляется при участии ферментов семейства цитохрома P450. В результате процессов, осуществляемых на данном этапе биотрансформации, происходит образование как биологически неактивных метаболитов, так и химически реактивных электрофильных соединений, более токсичных и обладающих мутагенным и канцерогенным действием. Во время второй фазы метаболизма ксенобиотиков при участии ферментов класса трансфераз (глутатионтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы и др.) происходит конъюгирование и повышение гидрофильности токсичных и канцерогенных соединений, что способствует их выведению из организма. Кроме того, во II фазе метаболизма ксенобиотиков происходит активация антирадикальной и антиперекисной защиты организма.

Основное назначение третьей фазы биотрансформации заключается в выведении гидрофильных конъюгированных ксенобиотиков из клетки, а потом и из организма. Механизмы вывода конъюгатов из клетки и организма включают в себя АТФ-зависимый GS-X ионный насос, широкоспецифичный транспортер органических анионов (MOAT), широкоспецифичный анионный транспортер динитрофенольных конъюгатов GSH (Dnp-SG ATPase), Р-гликопротеин (белок-ионный насос, ответственный за множественную лекарственную устойчивость) и белки, вызывающие множественную лекарственную устойчивость (MRP) [2].

Являясь ксенобиотиками, мутагенные и промутагенные вещества могут быть детоксцированы и выведены из организма соответ-

ствующими ферментами биотрансформации ксенобиотиков еще до реализации ими своего ДНК-повреждающего воздействия. Однако в случае конверсии генов, кодирующих определенные ферменты, участвующие в биологическом обезвреживании ксенобиотиков, биотрансформация мутагенов может происходить замедленными темпами или не происходить вообще вследствие изменения структуры и активности энзимов.

Дивергенция в энзиматической активности и индивидуальная чувствительность организмов к канцерогенному воздействию экзогенных химических соединений могут быть обусловлены полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков [2]. Генетический полиморфизм возникает при замене одного нуклеотида на другой, а также при делеции или включении одного нуклеотида в цепочку ДНК с последующим сдвигом рамки считывания (однонуклеотидный полиморфизм или SNP, от англ. Single nucleotide polymorphism). Кроме того, генетический полиморфизм может быть обусловлен делециями, инсерциями, многочисленными tandemными повторами небольших фрагментов гена различной протяженности. Такие генетические изменения, как правило, не приводят к фатальным для организма последствиям, как это происходит в случае мутаций, обуславливающих возникновение моногенных синдромов и заболеваний. Однако полиморфизмы обуславливают наличие нескольких аллельных вариантов гена, кодирующих белки с различной структурой и потенциально с различной метаболической активностью.

Полиморфные аллели и генотипы, связанные с вариациями активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков, с различной частотой распространены в отдельных популяциях, в том числе – среди здоровых людей и среди больных с определенными формами патологии. В этой связи полиморфные генетические варианты могут рассматриваться в качестве маркеров (генов-кандидатов) предрасположенности к заболеваниям, детерминируемым снижением ферментативной активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Р-гликопротеин и его функциональная активность. Выведение канцерогенов из организма осуществляется во время третьей фазы биотрансформации ксенобиотиков при участии транспортных белков, переносящих соединения через биологические мембраны при помощи активных или пассивных механизмов. В настоящее время известно более 400

мембранных транспортных белков ксенобиотиков, которые сгруппированы в два основных суперсемейства – интегральные мембранные транспортеры растворенных веществ (SLC, англ. Solute carrier) и АТФ-связывающие белки – транслокаторы (ABC, англ. ATP-binding cassette) [3]. АТФ-зависимые транспортные белки – органические переносчики, которые могут переносить ксенобиотики, связанные с глутатионом, глюкуроном или сульфатом. У человека идентифицировано 48 ABC-транспортеров, важнейшим представителем которых является Р-гликопротеин (Р, англ. Permeability – проницаемость) [4,5]. Гликопротеин Р играет ключевую роль в выведении из организма целого ряда ксенобиотиков и, кроме того, вовлечен в механизмы развития лекарственной устойчивости [6,7].

Р-гликопротеин представляет собой крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из 1280 остатков аминокислот. Аминокислотные остатки сгруппированы в две гомологичные субъединицы высотой 136 Å и шириной 70 Å, которые соединены между собой подвижным полипептидом, обеспечивающим их конформационную устойчивость [8]. Электронно-микроскопическим методом установлено, что молекула Р-гликопротеина имеет форму трансмембранного цилиндра диаметром 10 нм и высотой 8 нм с центральной порой размером 5 нм [9].

Изначально Р-гликопротеин был выделен из опухолевой ткани – в связи с изучением механизма резистентности опухолей к цитостатикам. Многочисленные исследования показали, что Р-гликопротеин чрезмерно экспрессируется в различных солидных опухолях, а также опухолевых клетках при гематологических злокачественных новообразованиях [10]. Однако позже экспрессия данного белка-транспортера была обнаружена и в нормальных органах и тканях человека – в печени, тонком и толстом кишечнике, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, трахее и бронхах легких, в иммунокомпетентных клетках, в эндотелиоцитах гистогематических барьеров, в плаценте. Осуществляя функцию активного выведения ксенобиотиков из клетки, Р-гликопротеин является эффектором возникшего в процессе эволюции адаптационного механизма, предназначенного для защиты организма человека – в том числе, от ДНК-повреждающего действия канцерогенов. Снижение функциональной активности Р-гликопротеина может привести к повышению концентрации в организме и пролонгированной экспозиции канцерогенов на клетки с развитием в дальнейшем

негативных последствий их воздействия.

Р-гликопротеин кодируется геном ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1) или MDR (multi drug resistance gene). Ген MDR1 расположен в хромосомном локусе 7p21.1 и состоит из 28 интронов и 28 экзонов [11].

Системный мониторинг гена MDR1 выявил около 50 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые могут изменять степень поглощения или выведения из клетки ксенобиотиков и их метаболитов. Генетические варианты, связанные с изменением количества или активности Р-гликопротеина, приводят к изменению функций и утрате физиологической роли этого белка. Но несмотря на то, что Р-гликопротеин широко изучается, функциональная и клиническая значимость большинства известных полиморфизмов этих генов для элиминации из организма ксенобиотиков и, как следствие, формирования риска развития опухолей различного генеза пока непонятна.

Из 50 известных SNP гена MDR1 наиболее распространенными являются три полиморфных варианта – 1236C>T (rs1128503) [12,13,14], 2677G>T/A (rs2032582) [15,16,17] и 3435C>T (rs1045642) [18,19,20], которые встречаются у 50-60% европейцев, 40-50% азиатов и 10-30% африканцев [21]. По мнению других исследователей африканцы и афроамериканцы имеют самые низкие частоты полиморфных аллелей, а азиаты и кавказцы обладают самыми высокими [22]. Остальные известные полиморфизмы MDR, как правило, встречаются с низкой частотой, которая не позволяет объяснить широко распространенные дисфункции гликопротеина Р [23].

В настоящее время самым изученным полиморфизмом MDR1 является вариант, обусловленный нуклеотидной заменой C>T в положении 3435 экзона 26 [24]. Несмотря на то, что данный SNP не изменяет кодируемую аминокислоту (изолейцин) в положении 114522 полипептидной цепи, вариант T/T ассоциирован со снижением экспрессии мРНК, стабильности белка и способности транспортировки ксенобиотика [25]. Влияние остальных полиморфизмов на структурно-функциональные особенности белка полностью не изучено, однако предполагается, что SNP могут воздействовать на посттранскрипционную обработку мРНК, модифицируя процессы удаления интронов или альтернативного сплайсинга транскриптов. Также получены данные о влиянии SNP на процессы свертывания и формирования пространственной конфигурации Р-гликопротеина, что может обуславливать его субстратную специфичность [26].

Роль полиморфизма MDR1 в онкогенезе.

Ассоциативные исследования, проведенные различными авторами, показали связь полиморфизма C3435T гена MDR1 с онкогенезом как солидных опухолей [27,28,29], так и гемобластозов [30].

Отдельными работами была показана ассоциация полиморфного гена ABCB1/MDR1 (rs1045642) с риском колоректального рака [31,32,33,34,35], тогда как некоторые исследования, проведенные на основе мета-анализа, не выявили связи полиморфизма с предрасположенностью к данной онкопатологии [36]. Многочисленными исследованиями показана связь между полиморфизмом MDR1 (C3435T) и риском развития рака молочной железы [37,38,39]. Изучение ассоциации полиморфизма rs1045642 с предрасположенностью к возникновению множественной миеломы одними авторами не выявило такой зависимости [40], тогда как другие исследователи предположили, что вариантный генотип MDR1 может быть связан с развитием данного онкологического заболевания. Работы, показывающих связь полиморфизмов MDR1 с другими формами солидных злокачественных опухолей в информационных базах научной литературы крайне малочисленны.

Существует множество научных работ, в которых полиморфизмы гена MDR1 рассматриваются как факторы, модулирующие риск развития гематологических злокачественных опухолей. Так, мета-анализ, проведенный на основании данных 17 отдельных исследований и включивший 2431 случай наблюдения и 3028 случаев контроля, показал наличие ассоциации полиморфизма ABCB1/MDR1 (C3435T) с увеличением риска гемобластозов [41]. Аналогичным исследованием была выявлена значимая ассоциация полиморфизма 1236C>T гена MDR1 (rs1128503) с развитием лейкоза у взрослых, а также с развитием хронического миелоидного лейкоза [42], тогда как связь полиморфизма 2677G>T/A гена MDR1 (rs2032582) с гемобластозами не была доказана [43]. Исследование, проведенное G. Penna и соавт. (2011) показало, что полиморфизм ABCB1/MDR1 (C3435T) может быть фактором, предрасполагающим к развитию В-хронического лимфоцитарного лейкоза [44].

По результатам другого мета-анализа, проведенного на основании данных 8 самостоятельных исследований (1308 клинических и 1427 контрольных случаев), было установлено, что полиморфизм ABCB1/MDR1 (rs1045642) может играть критическую роль в развитии острого лимфолейкоза (ОЛЛ) в

азиатских популяциях, однако для кавказских популяций подобная зависимость не была выявлена [45]. При этом отмечается, что предыдущие попытки метаанализа связи между этим полиморфизмом и риском развития острого лимфолейкоза не выявили значимой ассоциации ни у азиатов, ни у кавказцев, в то время как результаты исследования H. Zhang и соавт. (2015) после увеличения объема выборки оказались совсем другими. Объяснение данного факта может заключаться в том, что ABCB1/MDR1 – это полиморфный ген с низкой пенетрантностью, который нуждается в достаточно большом количестве наблюдений (n) для выявления предрасположенности к патологии. Кроме того, особое внимание при изучении генетических ассоциаций должно уделяться выбору контрольных популяций, поскольку снизить предвзятость результатов и достичь статистической значимости в популяционных исследованиях можно лишь при наличии репрезентативного контроля.

Исследования, проведенные рядом авторов, показали, что полиморфизм ABCB1/MDR1 (rs1045642) ассоциирован с увеличением риска ОЛЛ у детей [46,47], в то же время другими исследователями существование данной зависимости для варианта C3435T, а также C1236T не подтверждено [48]. Мета-анализ, проведенный Q.Yue и соавт. (2015) по результатам 9 исследований, включавших 1462 клинических и 1522 контрольных случаев, показал отсутствие связи ABCB1/MDR1 (C3435T) с возникновением ОЛЛ у детей в общей популяции, тогда как в азиатской популяции была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма с развитием данной формы гемобластома [49].

Заключение. Несмотря на отсутствие единого мнения, относительно значимости полиморфизма гена Р-гликопротеина для онкогенеза, полиморфизм ABCB1/MDR1 вносит значительный вклад в формирование онкологической патологии, что связано с наличием делеции, обуславливающей снижение экспрессии, потерю функциональной активности белкового продукта гена и темпы удаления канцерогенных ксенобиотиков и их метаболитов из клетки. Полиморфные аллели ABCB1/MDR1 широко распространены в человеческой популяции, но их частота, и соответственно, связанные с ними эффекты, сильно варьируют в зависимости от этнической принадлежности, поэтому известные данные о роли генетических полиморфизмов в модуляции риска развития злокачественных новообразований весьма противоречивы, что

затрудняет экстраполяцию данных. Изучение ассоциации полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с гемобластозами с учетом популяционной частоты и средовых факторов может стать основой для

разработки системы оценки индивидуальной предрасположенности к развитию лейкоза и будет способствовать формированию групп онкологического риска для ранней диагностики заболевания.

Литература.

1. Wang L.H., Wu C.F., Rajasekaran N., Shin Y.K. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview // *Cell Physiol Biochem*. – 2018. – Vol. 51 (6). – P. 2647-2693. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/495956>
2. Чурносоев М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // *Научные ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – Т. 15 (16 (111)). – С. 223-228. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-i-geneticheskie-mehanizmy-biotransformatsii-ksenobiotikov>
3. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Сычёв Д.А., Петрова М.М. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2017. – № 1. – С. 25-29. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-polimorfizma-gena-mdr1-dlya-individualizatsii-analgeticheskoy-terapii-v-onkologii>
4. Brambila-Tapia A.J. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications // *Rev Invest Clin*. – 2013. – V. 65 (5). – P. 445-454. URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2013/nn135j.pdf>
5. Chhikara S., Sazawal S., Mishra P., et al. C1236T polymorphism in MDR1 gene correlates with therapeutic response to imatinib mesylate in Indian patients with chronic myeloid leukaemia // *Natl Med J India*. – 2015. – V. 28 (6). – P. 272-275. URL: <http://archive.nmji.in/archives/Volume-28/Issue-6/Original-Article1.pdf>
6. Sia A.T., Sng B.L., Lim E.C., et al. The influence of ATP – binding cassette sub-family B member -1 (ABCB1) genetic polymorphisms on acute and chronic pain after intrathecal morphine for caesarean section: a prospective cohort study // *Int J Obstet Anesth*. – 2010. – V. 19. – P. 254-260. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959289X10000270>
7. Zawadzka I., Jeleń A., Pietrzak J., et al. The impact of ABCB1 gene polymorphism and its expression on non-small-cell lung cancer development, progression and therapy - preliminary report // *Sci Rep*. – 2020. – V. 10 (1). – P. 6188. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63265-4>
8. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter // *Essays Biochem*. – 2011. – V. 50. – P. 161-78. URL: <https://portlandpress.com/essaysbiochem/article/doi/10.1042/bse0500161/78354/The-P-glycoprotein-multi-drug-transporter>
9. Чубарова С.В., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., и др. Физиологические и клинические аспекты Р-гликопротеина // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2012. – Вып. 45. – С. 91-97. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty-r-glikoproteina>
10. Han Li-Li., Zuo B-le., Cai W-L., et al. Association Between ABCB1 (3435C>T) Polymorphism and Susceptibility of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – V. 99 (8). – e19189. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034701/>
11. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Сычёв Д.А., Петрова М.М. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии ... С. 25-29. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-polimorfizma-gena-mdr1-dlya-individualizatsii-analgeticheskoy-terapii-v-onkologii>
12. Priyadarshini R., Raj G.M., Kayal S., et al. Influence of ABCB1 C3435T and C1236T gene polymorphisms on tumour response to docetaxel-based neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients of South India // *J Clin Pharm Ther*. – 2019. – V. 44 (2). – P. 188-196. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12797>
13. Talaat R.M., Y K El-Kelliny M., El-Akhras B.A., et al. Association of C3435T, C1236T and C4125A Polymorphisms of the MDR-1 Gene in Egyptian Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2018. – V. 19 (9). – P. 2535-2543. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249480/>
14. Xiao Z., Yin G., Ni Y., et al. MDR1 polymorphisms affect the outcome of Chinese multiple myeloma patients // *Biomed Pharmacother*. – 2017. – V. 95. – P. 743-748. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217302524>
15. Ma L., Yang H., Ruan L. Lack of Association between MDR1 G2677T/A Polymorphism and Leukemia Risk: An Updated Meta-Analysis // *Oncol. Res. Treat*. – 2015. – V. 38 (7-8). – P. 383-384. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/435904>
16. Smolarz B., Skalski D., Rysz A., et al. Polymorphism of the multidrug resistance 1 gene MDR1G2677T/A (rs2032582) and the risk of drug-resistant epilepsy in the Polish adult population // *Acta Neurol Belg*. – 2017. – V. 117 (4). – P. 849-855. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13760-017-0808-5>
17. Stańko G., Kamiński M., Bogacz A., et al. The importance of G2677T/A and C3435T polymorphisms of the MDR1 gene in the aetiology of colorectal cancer // *Prz Gastroenterol*. – 2016. – V. 11 (1). – P. 35-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814531/>
18. Ayaz G., Batar B., Kanigur G., et al. The association of MDR1 C3435T and G2677T/A polymorphisms with plasma platelet-activating factor levels and coronary artery disease risk in Turkish population // *Gene*. – 2013. – V.

- 527 (1). – P. 301-305. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111913008032>
19. Skalski D., Wendorff J., Romanowicz H., et al. Associations between MDR1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in the Polish population // *Acta Neurol Belg.* – 2017. – V. 117 (1). – P. 153-158. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13760-016-0690-6>
20. Yang Z.Y., Zhang Y.S., Liang C.X., Zhou Z.J. [Relation between single Nucleotide Polymorphisms of CY-P3A5 Gene and MDR1 Gene Loci and Risk of CML Cytogenetic Relapse] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2018. – V. 26 (6). – P. 1644-1648. URL: <https://europepmc.org/article/med/30501698>
21. Kesimci E., Engin A.B., Kanbak O., Karahalil B. Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia // *Gene.* – 2012. – V. 493 (2). – P. 273-277. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111911007104>
22. Han Li-Li., Zuo B-le., Cai W-L., et al. Association Between ABCB1 (3435C>T) Polymorphism and Susceptibility of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – V. 99 (8). – e19189. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034701/>
23. Абрамов А.А., Шахтарин В.В., Айвазян С.О. и др. Полиморфизм гена MDR1 и фармакорезистентность к противосудорожным препаратам при эпилепсии // *Детская больница.* – 2011. – № 4. – С. 12-15. URL: <http://nrcmed.ru/wp-content/uploads/2016/06/Polimorfizm-gena-MDR1-i-farmakorezistentnost-k-protivosudorozhnyim-preparatam-pri-e%60pilepsii.pdf>
24. Zhang D., Wang C., Zhou Z. Meta-Analysis of ABCB1 3435C>T Polymorphism and Colorectal Cancer // *Pak J Med Sci.* – 2013. – V. 29 (5). – P. 1269-1274. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858949/>
25. Han Li-Li., Zuo B-le., Cai W-L., et al. Association Between ABCB1 (3435C>T) Polymorphism and Susceptibility of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis ... P. e19189. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034701/>
26. Tamura M., Kondo M., Horio M., et al. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG2, ABCB1) and gefitinib toxicity // *Nagoya J Med Sci.* – 2012. – V. 74 (1-2). – P. 133-140. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831258/>
27. Sheng X., Zhang L., Tong N., et al. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies // *Mol Biol Rep.* – 2012. – V. 39 (7). – P. 7237-7249. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-012-1554-7>
28. Wang J., Wang B., Bi J., et al. MDR1 gene C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. – V. 138 (6). – P. 979-989. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-012-1171-9>
29. Wang Z., Wang T., Bian J. Association between MDR1 C3435T polymorphism and risk of breast cancer // *Gene.* – 2013. – V. 532 (1). – P. 94-99. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111913012559>
30. Zhang B.B., Xuan C., Deng K.F., et al. Association between the MDR1 gene variant C3435T and risk of leukemia: a meta-analysis // *Eur J Cancer Care (Engl).* – 2013. – V. 22 (5). – P. 617-625. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ecc.12067>
31. He T., Mo A., Zhang K., Liu L. ABCB1/MDR1 gene polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. // *Colorectal Dis.* – 2013. – V. 15 (1). – P. 12-18. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-1318.2012.02919.x>
32. Jin S.S., Song W.J. Association between MDR1 C3435T polymorphism and colorectal cancer risk: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – V. 96 (51). – e9428. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758273/>
33. Kopp T.I., Andersen V., Tjonneland A., Vogel U. Polymorphisms in ATP-binding Cassette Transporter Genes and Interaction With Diet and Life Style Factors in Relation to Colorectal Cancer in a Danish Prospective Case-Control Study // *Scand J Gastroenterol.* – 2015. – V. 50 (12). – P. 1469-1481. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2015.1056224>
34. Mrozikiewicz-Rakowska B., Malinowski M., Nehring P., et al. The MDR1/ABCB1 gene rs1045642 polymorphism in colorectal cancer // *Arch Med Sci.* – 2019. – V. 16 (1). – P. 112-117. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963158/>
35. Özhan G., Kara M., Sari F.M., et al. Associations Between the Functional Polymorphisms in the ABCB1 Transporter Gene and Colorectal Cancer Risk: A Case-Control Study in Turkish Population // *Toxicol Mech Methods.* – 2013. – V. 23 (4). – P. 235-239. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15376516.2012.743639>
36. Jin S.S., Song W.J. Association between MDR1 C3435T polymorphism and colorectal cancer risk: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – V. 96 (51). – e9428. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758273/>
37. Jaramillo-Rangel G., Ortega-Martínez M., Cerda-Flores R.M., Barrera-Saldaña H.A. C3435T polymorphism in the MDR1 gene and breast cancer risk in northeastern Mexico // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2018. – V. 11 (2). – P. 904-909. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958023/>
38. Sharif A., Kheirkhah D., Reza Sharif M., et al. ABCB1-C3435T polymorphism and breast cancer risk: a case-control study and a meta-analysis // *J BUON.* – 2016. – V. 21 (6). – P. 1433-1441. URL: <https://europepmc.org/article/med/28039704>
39. Zeliha K.P., Dilek O., Ezgi O., et al. Association between ABCB1, ABCG2 carrier protein and COX-2 enzyme gene polymorphisms and breast cancer risk in a Turkish population // *Saudi Pharm J.* – 2020. – V. 28 (2). – P.

215-219. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000306/>

40. Razi B., Anani Sarab G., Omidkhoda A., Alizadeh S. Multidrug resistance 1 (MDR1/ABCB1) gene polymorphism (rs1045642 C>T) and susceptibility to multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis // *Hematology*. – 2018. – V. 23 (8). – P. 456-462. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10245332.2018.1443897>

41. Ma L., Ruan L., Liu H., et al. ABCB1 C3435T polymorphism is associated with leukemia susceptibility: evidence from a meta-analysis // *Onco Targets Ther.* – 2015. – V. 8. – P. 1009-1015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427449/>

42. Ma L., Liu H., Ruan L., Yang X, Yang H, Feng Y. Multidrug resistance gene 1 C1236T polymorphism and susceptibility to leukemia: A meta-analysis // *Biomed Rep.* – 2015. – V. 3 (1). – P. 83-87. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2014.387>

43. Ma L., Yang H., Ruan L. Lack of Association between MDR1 G2677T/A Polymorphism and Leukemia Risk: An Updated Meta-Analysis ... P. 383-384. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/435904>

44. Penna G., Allegra A., Alonci A., et al. MDR-1 polymorphisms (G2677T and C3435T) in B-chronic lymphocytic leukemia: an impact on susceptibility and prognosis // *Med Oncol.* – 2011. – V. 28 (4). – P. 1549-1554. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-010-9561-9>

45. Zhang H., Zhang Z., Li G. ABCB1 polymorphism and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – V. 8 (5). – P. 7585-7591. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509248/>

46. Lü H., Du Z.Z., Wang W., et al. [Relationship Between Genetic Polymorphism of Multidrug Resistance 1 Gene and the Risk of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2012. – V. 50 (9). – P. 692-696. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158821/>

47. Zaruma-Torres F., Lares-Asseff I., Lima A., et al. Genetic Polymorphisms Associated to Folate Transport as Predictors of Increased Risk for Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children // *Front Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – P. 238. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00238/full>

48. Zhan L., Lian J., Jin H., et al. ABCB1 Polymorphisms and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Risk: A Meta-Analysis // *Crit. Rev Eukaryot Gene Expr.* – 2017. – V. 27 (2). – P. 173-181. URL: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/6dbf508d3b17c437,74110c836b292a7b,42bba0955d9266ce.html>

49. Yue Q., Xiong B., Chen L., et al. MDR1 C3435T polymorphism and childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility: an updated meta-analysis // *Biomed Pharmacother.* – 2015. – V. 69. – P. 76-81. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332214001449>.

УДК:618.19-006.6-089

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫХакимова Ш.Г.^{1,2}, Зикийходжаев А.Д.², Хакимов Г.А.¹Ташкентский педиатрический медицинский институт¹, Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России²

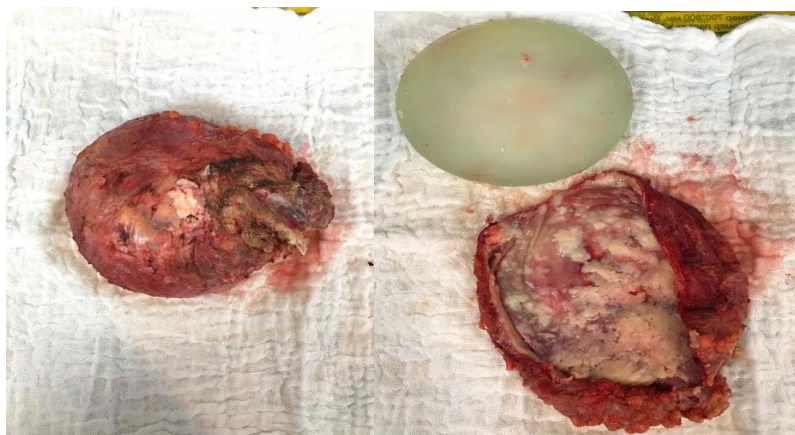
Введение. Плоскоклеточный рак кожи молочной железы является редким злокачественным новообразованием, на которое приходится менее 0,1% инвазивного рака молочной железы [1]. Этот тип опухоли теоретически развивается из плоскоклеточной метаплазии в клетках протоковой карциномы [2,3]. Диагноз устанавливается, когда 90% злокачественных клеток имеют плоскоклеточный тип [4]. Такие опухоли характеризуются агрессивным течением, гормон-негативным иммуногистохимическим типом, рефрактерностью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом. После первого описательного случая плоскоклеточного рака кожи молочной железы, опубликованного в 1908 году, на сегодняшний день ряд клинических наблюдений подтверждают, что лечение данной патологии не стандартизировано.

Клинический случай.

Пациентка М., 49 лет поступила в МНИОИ им.П.А.Герцена с диагнозом: Рак кожи передней грудной стенки слева IIIст. pT3N0M0. Состояние после хирургического лечения от 26.11.2019 г. Рецидив опухоли T3N1M0.

Из анамнеза: в 2000 г пациентке выполнена аугментационная маммопластика обеих молочных желез с использованием силиконовых эндопротезов с текстурированным покрытием V=300 ml, расположенных субмускулярно. В июле 2017 г по поводу разрыва капсулы имплантата справа и наличия сво-

бодной жидкости в области капсулы левого имплантата выполнено резэндопротезирование молочных желёз. При осмотре в марте 2019 г., по латеральному контуру левой молочной железы обнаружено плотное ограниченно подвижное относительно подлежащей мышцы образование диаметром до 40 мм. Пациентке выполнено МРТ молочных желез: слева по наружному контуру образование с множественными перегородками, не накапливающее контрастный препарат, размерами 4,0х2,5 см. BI-RADS V, признаки повреждения эндопротеза. 27.09.2019 - в частной клинике выполнено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции левой молочной железы. При морфологическом исследовании диагностирован высокодифференцированный плоскоклеточный рак с инфильтрацией всей толщи дермы, врастанием в скелетные мышцы. Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им.П.А. Герцена, где 26.11.2019 г. выполнено широкое иссечение послеоперационного рубца передней грудной стенки слева, удаление имплантатов обеих молочных желёз, биопсия сторожевого лимфатического узла левой подмышечной области. При морфологическом исследовании (№61743-55) в капсуле эндопротеза рост высокодифференцированного плоскоклеточного рака с выходом в клетчатку с инвазией мышц. По линии резекции без опухолевого роста. Реактивные изменения лимфатического узла (рис1).



А

Б

Рисунок 1А, Б. Макроскопический вид капсулы эндопротеза с разрастанием по внутренней поверхности опухолевой ткани

Микроскопическое исследование капсулы эндопротеза показало наличие инвазивного роста высокодифференцированного плоскоклеточного рака. В фиброзной капсуле так же отмечалась выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью сегментоядерных лейкоцитов.

Решением консилиума пациентке рекомендовано проведение лучевой терапии на область передней грудной стенки слева. Однако в послеоперационном периоде у больной была отмечена длительная лимфорея, в связи с чем лучевая терапия не проведена.

В 01.2020 г. на фоне неоднократных пункций лимфоцеле в мягких тканях грудной стенки слева сформировалось плотное образование, трактуемое по данным УЗИ как фиброз.

По данным ПЭТ-КТ от 14.02.2020 г слева под молочной железой и грудной мышцей определяется структура жидкостной плотности с плотной капсулой с SUV 4.19. и в левой аксиллярной области определяется лимфатический узел до 20 мм с гиперфиксацией РФП. По капсуле вышеописанной структуры картина патологической активности от передних отрезков 4-5 ребер слева (рис.2).

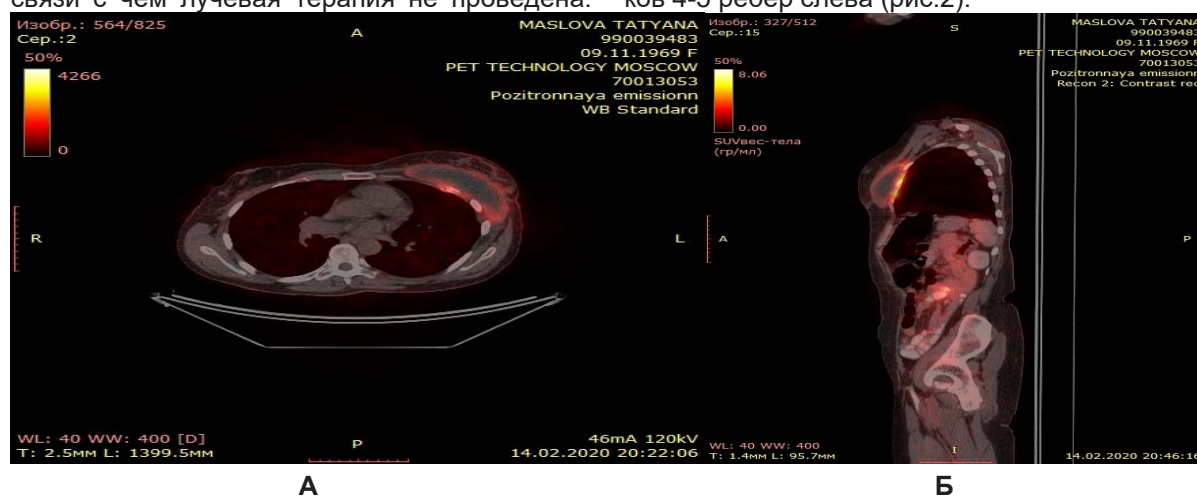


Рис.2.Аксиальная (А) и сагитальная (Б) ПЭТ/КТ проекции. Определяется повышенная метаболическая активность F18-ФДГ в мягких тканях грудной стенки слева и в передних отрезках 4-5 ребер слева

При УЗИ мягких тканей грудной стенки слева в марте 2020 г выявлен солидный компонент в раннее не определяемой кистозной полости размерами 70x70x20мм. Выполнена пункция данного образования: цитологическая картина плоскоклеточного рака.

Тактика лечения больной обсуждена на консилиуме с участием торакальных хирургов. Принимая во внимание локализацию и распространенность опухолевого процесса, решено выполнить циторедуктивное хирургическое лечение в объеме резекции передней грудной стенки слева с боковыми отрезками 3-5 ребер с поликомпонентной пластикой дефекта, подмышечной ЛАЭ слева.

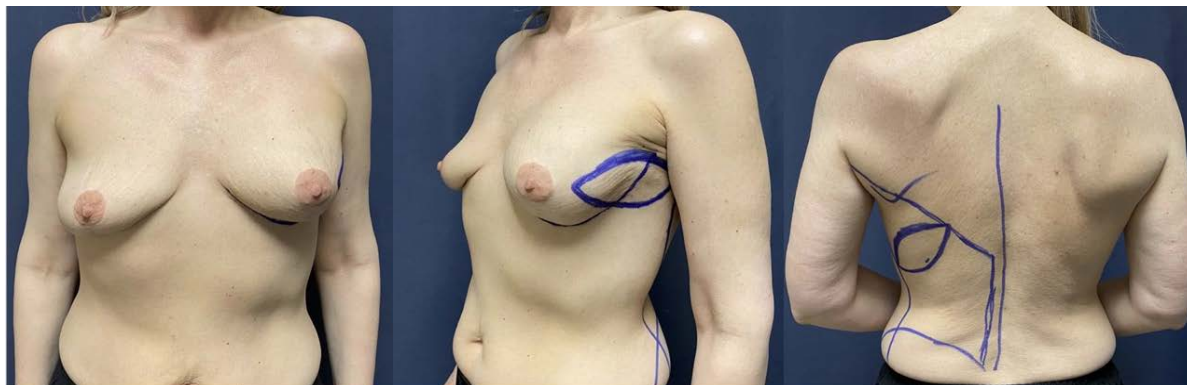
08.04.2020 - выполнена резекция передней грудной стенки слева с алло и аутопластикой, подмышечная лимфаденэктомия слева.

Ход операции. В положении больной на спине, согласно предварительной разметке (рис. 3), дугообразным разрезом по субмаммарной складке с продолжением в подмышечную область рассечена кожа, подкожная жировая клетчатка передней грудной стенки слева (рис. 4а). Молочная железа отсепарова-

на от подлежащих тканей (рис. 4б), составляющих плотный конгломерат без четких контуров. Выделены край большой грудной мышцы, подмышечная вена, прослежен ход подлопаточных, торакодорзальных сосудов (рис. 5а). Выполнена подмышечная лимфаденэктомия с сохранением сосудистой ножки широчайшей мышцы спины (ШМС). В положении больной на правом боку в проекции широчайшей мышцы спины слева от задней подмышечной до паравerteбральной линии двумя полуовальными разрезами длиной ~ 10 см рассечена кожа, подкожная клетчатка. Выделен кожно-подкожно-жировой лоскут на широчайшей мышце спины, лоскут мобилизован для укрытия дефекта передней грудной стенки слева (рис. 5б). Следующим этапом выполнена блоковая резекция грудной стенки с фрагментами 3-5 ребер. Учитывая распространенность процесса (интимное прилегание опухолевого конгломерата к участку IV сегмента левого легкого) выполнена атипичная резекция верхней доли левого легкого (рис. 6). В последующем выполнена многокомпонентная пластика дефекта передней грудной стенки: с целью восстанов-

ления герметичности плевральной полости произведено укрытие двумя биоимплантатами «Permasol» размерами 10х15 см с подшиванием к краям дефекта; реберный каркас восстановлен путем имплантации протезов «Codubix Ribs» (рис. 7а). Торакодорзальный лоскут дезэпидермизирован и перемещен через под-

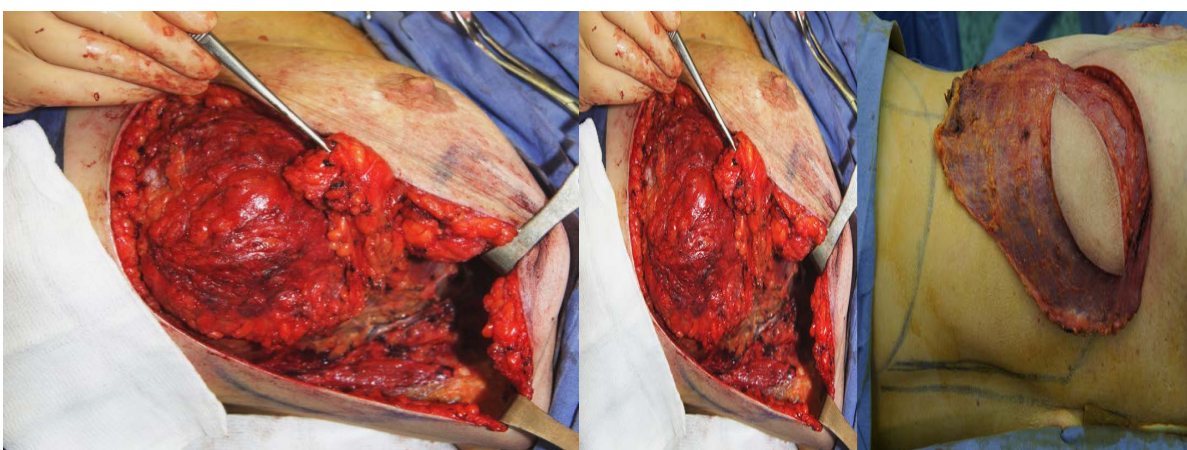
кожный тоннель в область дефекта передней грудной стенки, фиксирован к подлежащим тканям узловыми швами (7б). Молочная железа фиксирована поверх лоскута в исходном положении. Рана послойно ушита. Вид пациентки на операционном столе представлен на рис. 7в.



А Б В
Рисунок 3 А,Б,В - предоперационная разметка больной



А Б
Рисунок 4 А – разрез; 4 Б – отсепарована и приподнята кверху молочная железа



А Б
Рисунок 5 А – выделены торакодорзальные сосуды;
Б – лоскут ШМС с кожной площадкой

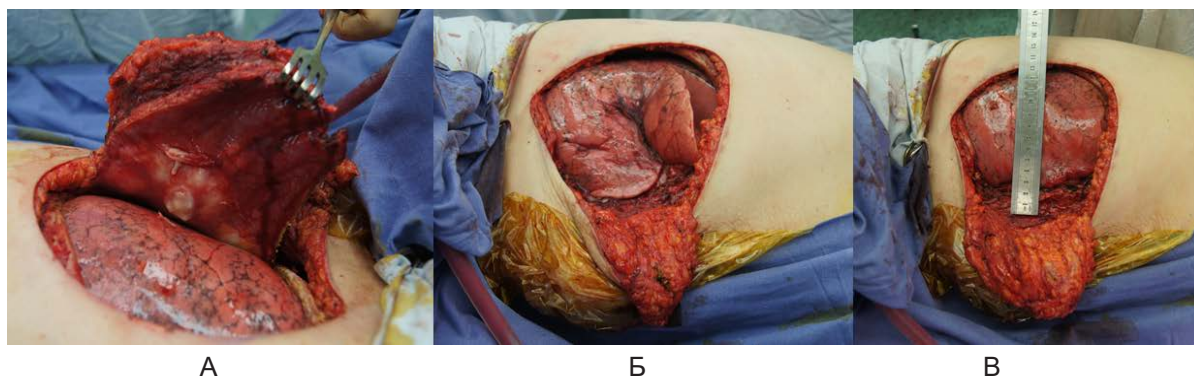


Рисунок 6 А – удаляемый препарат интимно прилежит к верхней доле легкого; Б,В – вид после блоковой резекции ребер и атипичной резекции легкого

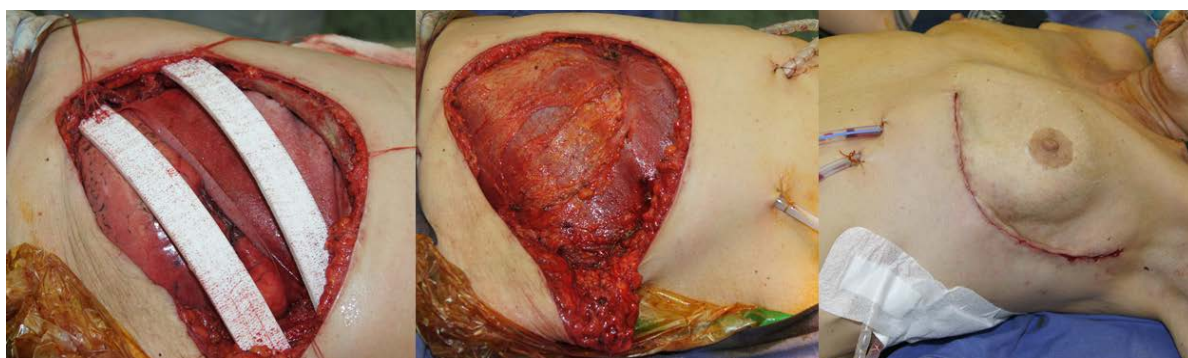


Рисунок 7 А – имплантированы искусственные ребра «Codubix Ribs», Б – рана укрыта торакодорзальным лоскутом, В – вид больной на операционном столе

При макроскопическом исследовании препарата на разрезе в толще подкожно-жировой клетчатки и скелетных мышц определяется полость заполненная крошащимися опухолевидными, желто-серыми массами и мутной гноевидной жидкостью, опухоль врастает во

фрагменты ребер с их разрушением и крайне близко подрастает к листку париетальной плевры. Отдельно был удален фрагмент легкого, макроскопически без патологических изменений (рис.8).

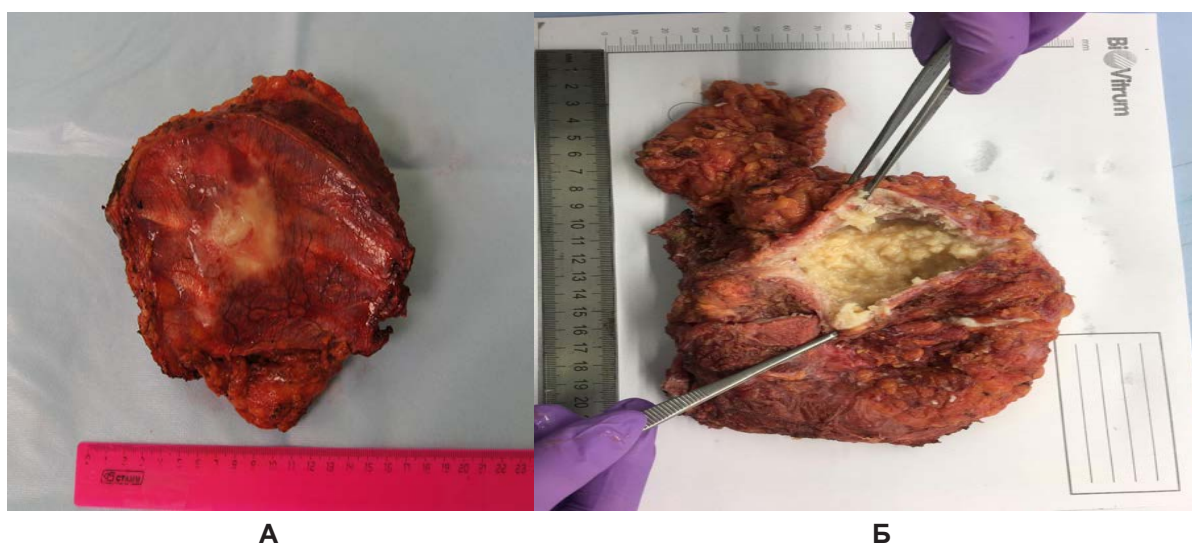


Рисунок 8 А - фрагмент передней грудной стенки слева с участками 3-5 ребер; Б - разрастание опухолевой ткани в мягких тканях передней грудной стенки

При микроскопическом исследовании описанная полость представлена разрастанием высокодифференцированного плоскоклеточного рака с очагами некроза (рис.9а), инвазией межреберных мышц, инфильтрацией компактного и губчатого вещества костной и хрящевой частей ребер (рис. 9б), канцериза-

цией париетальной плевры. В 1-ом из 14-ти исследованных лимфатических узлов- метастаз плоскоклеточного рака, с субтотальным замещением лимфоидной ткани опухолевой, инвазией капсулы лимфоузла, без экстра-капсулярного распространения (рис. 9в).

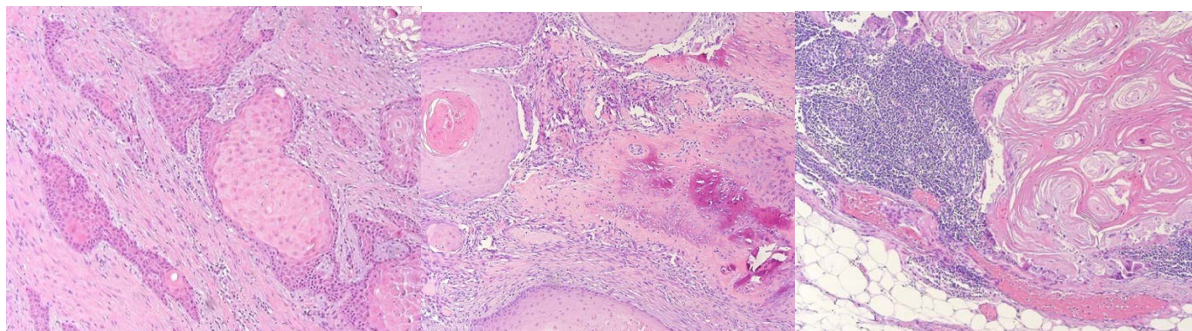


Рисунок 9. А - высокодифференцированный плоскоклеточный рак; Б - высокодифференцированный плоскоклеточный рак с врастанием и разрушением костной ткани; В - метастаз высокодифференцированного плоскоклеточного рака в лимфатический узел

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка активизирована на 4-е сутки после операции. На 9-е сутки выписана под наблюдение онколога и хирурга по месту жительства. По данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани молочной железы, крае резекции скелетных мышц, жировой клетчатке - опухолевого роста нет. В 1-ом из 14-ти исследованных лимфатических узлов – метастаз плоскоклеточного рака. Опухоль стадирована как pT3N1M0. Данных за рецидив и наличие метастазов не выявлено (период наблюдения – 9 месяцев). Пациентка находится под динамическим наблюдением.

Обсуждение. Плоскоклеточный рак кожи молочной железы является редким и агрессивным злокачественным новообразованием. Существуют данные, что он происходит из плоскоклеточной метаплазии клеток долькового рака или эпителия протоков молочной железы [2,3,6]. По сравнению с плоскоклеточным раком кожи молочной железы чаще всего плоскоклеточный рак легких, желудка, кожи метастазирует в молочную железу [2,7]. В зависимости от менструальной функции, плоскоклеточный рак кожи молочной железы обычно встречается у женщин в постменопаузе [8,9]. В то же время, сообщают о случаях и у молодых женщин [8,10]. Размер опухоли плоскоклеточного рака кожи молочной железы достигает до 8 см, что соответственно больше диаметра аденокарциномы молочной железы

[8,10,11]. Известно, что для диагностики плоскоклеточного рака кожи молочной железы не существуют специфических характеристик УЗИ и маммографии и диагноз подтверждаются исключительно морфологически. Образцы ткани показали рост высокодифференцированного плоскоклеточного рака. Опухоль отрицательна по отношению к рецептору эстрогена и прогестерона, без экспрессии Her2/neu. Иммуногистохимическим маркером в дифференциальной диагностике плоскоклеточного рака является маркер CK5/6.

У 70% пациентов с данным диагнозом поражение подмышечных лимфатических узлов отсутствует [3]. Клинические проявления данной формы неспецифичны и сходны с признаками протокового рака. Макроскопически плоскоклеточный рак представлен опухолевым узлом диаметром 1–10 см, часто содержащим кистозные полости, обуславливающие размеры опухоли. В этом случае при пункции получают жидкость бурого или желтоватого цвета. Он редко метастазирует в лимфатические узлы, даже при крупных размерах первичного узла. Под микроскопом, как правило, это ороговевающий плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, иногда с очагами анапластического веретеноклеточного компонента

Кроме того, для подтверждения диагноза плоскоклеточного рака кожи молочной железы, опухоль должна соответствовать следующим критериям:

- Отсутствие других новообразований, кроме плоскоклеточного рака
- Исключение другого первичного очага плоскоклеточного рака
- Отсутствие вовлечения кожи или соска [2,11].

В нашем клиническом случае, пациентке была выполнена операция по удалению рецидива плоскоклеточного рака молочной железы в области передней грудной стенки, циторедуктивное хирургическое лечение в объеме резекции передней грудной стенки слева с боковыми отрезками 3-5 ребер с поликомпозиционной пластикой дефекта, подмышечной лимфаденэктомией слева, но молочную железу удалось сохранить пациентке. Выбор операции был оптимальным для пациентки, так как по данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани молочной железы, крае резекции скелетных мышц, жировой клетчатке - опухолевого роста нет. В 1-ом из 14-ти исследованных лимфатических узлов – метастаз плоскоклеточного рака. Таким образом, удалось сохранить молочную железу, хотя по данным литературы выполняют радикальные мастэктомии или мастэктомию с биопсией сторожевого лимфатического узла.

Так, в одном из наблюдений в США, Nirupama A. et al., [5] описали клинический случай 68-летней пациентки с плоскоклеточным раком кожи молочной железы (pT2N0M0G1). По данным комплексного обследования: маммография + УЗИ молочных желез и регионарных зон: образование правой молочной железы, BIRADS 5. Выполнена биопсия образования молочной железы, гистологически: низкодифференцированный плоскоклеточный рак кожи. Цитологически пунктат лимфатического узла справа – реактивные изменения. По данным ПЭТ-КТ выявлено накопление РФП в правой молочной железе. В связи с отсутствием стандартов в лечении для определения гистологического типа и дальнейшей тактики лечения гистологический материал был направлен в Memorial Sloan Kettering. Пациентке выполнено хирургическое вмешательство в объеме мастэктомии справа с биопсией сторожевого лимфатического узла. Плановое гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома молочной железы с участками некроза. Скелетные мышцы, кожа, сосок интактны. Иммуногистохимическое заключение: ER-06, PR-06, HER2/neu-отр., Ki67- 40-50%. В сторожевом лимфатическом узле - гиперплазия. После операции, пациентка отказалась от дальнейшей химио и лучевой терапии. Данных за ре-

цидивирование и метастатическое поражение за 36 мес. наблюдения не получено (сведения от 19мая 2019г.). В последнее время отмечают интерес к роли неоадъювантной химиотерапии, адъювантной химио-лучевой и гормонотерапии. Так, по данным ретроспективного исследования с 1990 по 2010г [12] с включением 17 случаев плоскоклеточного рака кожи молочной железы. Из них преобладали гормон негативные опухоли (88,2%). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 24 месяца [HR=8,92, ДИ95% (6,52-41,48)], а медиана общей выживаемости (ОВ) - 40 месяцев [HR=9,97, ДИ95% (20,45-59,55)]. Выявлено, что пациенты, получавшие адъювантную химиотерапию (12/17 (70,6%)) имели статистически значимую лучшую БРВ ($p=0,014$) и ОВ ($p=0,019$) в сравнении с пациентами, не получавшими лекарственное лечение. Проведение лучевой терапии (у 8 больных) не оказало достоверного влияния на БРВ ($p=0,466$) и ОВ ($p=0,926$). В тоже время, в исследовании Allan O. et al., [13] отмечают полный патоморфологический ответ (CR) после НАХТ (Паклитаксел+Эпирубицин) у пациентки с плоскоклеточным раком кожи молочной железы (pT0N0M0; ER-2, PR-0, HER2neu-отр). На протяжении 12мес. без признаков прогрессирования, в процессе гормонотерапии тамоксифеном. Однако, результаты анализа M.D. Anderson Cancer Center [14] противоречат вышеупомянутому. Так, при анализе 33 больных плоскоклеточным раком кожи молочной железы (с 1985 по 2001г.) различий в БРВ и ОВ у больных получавших нео и адъювантную терапию с нелеченными больными нет ($p=0,615$, $p=0,503$, соответственно). Однако, несмотря на отсутствие эффекта от НАХТ (5/33) [14], роль адъювантной терапии требует дальнейших исследований на большей группе больных. Так, при анализе двух пациентов, получавших АПХТ, и одного больного (M1), получавшего производные платины с последующей резекцией метастатического проявления болезни получено, что платиносодержащие препараты имеют ограниченную активность у пациентов с метастазами. Также, несмотря на показатели 5-летней ОВ и 5-летней ВБП у больных с лучевой терапией в адъювантном режиме и без нее (44, 62 против 33,45%), различия достоверно не значимы ($p=0,840$, $p=0,210$). Интересно, что у 4 из 19 ранее облученных больных (T1-2N0-2) был отмечен локорегиональный рецидив, что указывает на вероятность радиорезистентности данного типа опухолей. Ответа опухоли на лечение тамоксифеном у 4/33 больных не выявлено. Соответственно, поскольку выборка больных

не большая, а лечение пациентов различное, сделать окончательные выводы относительно лучшей опции системной терапии не представляется возможным.

Таким образом, обзор литературы показывает, что прогноз данного типа рака молочной железы все еще считают спорным, хотя многие исследования предполагают, что это агрессивное заболевание, клинически протекающее как слабо дифференцированная аденокарцинома молочной железы [15-26].

Хотя доказательств для применения гормонотерапии при плоскоклеточном раке кожи молочной железы нет, разумно использовать эндокринную терапию для пациентов с ER- и/или PR-положительным типом рака молочной железы [5].

Хотя, плоскоклеточный рак кожи молочной железы диагностируют при явном преобладании плоскоклеточного компонента, заболевание, вероятно, представляет собой совокупность плоскоклеточной метаплазии с аденокарциномой, а не единицу, полностью отличающуюся от инвазивной протоковой кар-

циномы [27]. Это подтверждается результатами Stevenson et al. [28], которые обнаружили, что при световой микроскопии в опухолях, идентифицированных как плоскоклеточный рак, подвергнувшиеся ультраструктурному анализу, присутствовали либо отдельные плоскоклеточные и железистые клетки, либо обе гистоструктуры.

Поэтому, вероятно, что различия в характеристиках пациентов, наблюдаемые в разных исследованиях, частично связаны с различиями в диагностических критериях для плоскоклеточного рака [28].

В заключение, плоскоклеточный рак молочной железы является агрессивным заболеванием с частыми локорегиональными и отдаленными рецидивами. Поэтому, для определения причин резистентности к химио-, гормон- и лучевой терапии необходимо найти новые точки приложения, а также необходимо проведение крупных и многоцентровых биологических исследований этой редкой морфологической формы молочной железы.

Литература.

1. Gupta G. Pure primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare presentation and clinicopathologic comparison with usual ductal carcinoma of the breast / G. Gupta, AK. Malani, RT. Weigand, G. Rangenini // *Pathol Res Pract.* – 2006. – Vol.6. – P.465-9.
2. Weigel RJ. Primary squamous cell carcinoma of the breast / RJ. Weigel, DM. Ikeda, KW. Nowels // *South Med J.* – 1996. – Vol.89. – P.511–5.
3. Stevenson JT. Squamous cell carcinoma of the breast: a clinical approach / JT. Stevenson, DJ. Graham, A. Khiyami, EG. Mansour // *Ann Surg Oncol.* – 1996. – Vol.3. – P.367–74.
4. Hennessy BT. Squamous cell carcinoma of the breast / BT. Hennessy, S. Krishnamurthy, S. Giordano, TA. Buchholz, SW. Kau, Z. Duan, et al. // *J Clin Oncol.* -2005. – Vol.23. – P.7827–35.
5. Anne N. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a case report and review of the literature / N. Anne, E. Sulger, R. Pallapothu // *J Surg Case Rep.* -2019. – Vol.6. – P.182. doi:10.1093/jscr/rjz182
6. Carbone S. Primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare case report / S. Carbone, RL. Alvarez, A. Lamaccia, AA. Gil, RM. Hernandez, JL. Guerra et al. // *Rep Pract Oncol Radiother.* – 2012. – Vol.17. – P.363–6.
7. Gürsel B. Primary squamous cell carcinoma of the breast: A case report and review of the literature / B. Gürsel, IK. Bayrak, SC. Gokce, L. Yildiz, M. Gürsel, I. Yücel // *Turkish Journal of Cancer.* – 2007. – Vol.37. – P.114–6.
8. Vidyasagar MS. Primary squamous cell carcinoma of the breast in a young woman—a case report and review of literature / MS. Vidyasagar, DJ. Fernandes, AS. Ramanujam, DS. Rao, R. Narayan // *Indian J Pathol Microbiol.* – 1998. – Vol.41. – P.485–8.
9. Badge SA. Primary squamous cell carcinoma of the breast / SA. Badge, NM. Gangane, VB. Shivkumar, SM. Sharma // *Int J Appl Basic Med Res.* – 2014. – Vol.4. – P.53–5.
10. Shigekawa T. Squamous cell carcinoma of the breast in the form of an intracystic tumor / T. Shigekawa, H. Tsuda, K. Sato // *Breast Cancer.* – 2007. – Vol.14. – P.109–12.
11. Aparicio I. Squamous cell carcinoma of the breast / I. Aparicio, A. Martinez, G. Hernandez, D. Hardisson, J. De Santiago // *Eur J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol.137. – P.222.
12. Soliman M. Squamous cell carcinoma of the breast. A retrospective study / M. Soliman // *J Can Res Ther.* – 2019. – Vol.15. – P.1057-61.
13. Allan O. A case of primary squamous cell carcinoma of the breast with pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy / O. Allan, TA. Telli, O. Ercelep, R. Hasanov et al. // *Curr Probl Cancer.* – 2019. – Vol.43(4). – P.308-311.
14. Bryan T. Squamous Cell Carcinoma of the Breast / T. Bryan, K. Savitri, G. Sharon, A. Thomas, W. Shu, D. Zhigang, V. Vicente, N. Gabriel // *J Clin Onc.* – 2015. – Vol.23(31).
15. Rosen PR. Rosen's Breast Pathology / PR. Rosen // Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – Vol.19. – P.455,1997-461.
16. Behranwala KA. Squamous cell carcinoma of the breast: Clinico-pathologic implications and outcome / KA. Behranwala, N. Nasiri, N. Abdullah et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2003. – Vol.29. – P.386-389.
17. Tayeb K. Primary squamous cell carcinoma of the breast: Report of three cases [French] / K. Tayeb,

- I. Saadi, M. Kharmash et al. // *Cancer Radiother.* – 2002. – Vol.6. – P.366-368.
18. Moisisdis E. Primary squamous cell carcinoma of the breast / E. Moisisdis, S. Ahmed, H. Carmalt et al. // *ANZ J Surg.* – 2002. – Vol.72. – P.65-67.
19. Cardoso F. Squamous cell carcinoma of the breast / F. Cardoso, C. Leal, A. Meira et al. // *Breast.* – 2000. – Vol.9. – P.315-319.
20. Lafreniere R. Pure squamous cell carcinoma of the breast / R. Lafreniere, LB. Moskowitz, AS. Ketcham // *J Surg Oncol.* – 1986. – Vol.31. – P.113-119.
21. Cornog JL. Squamous carcinoma of the breast / JL. Cornog, J. Mobini, E. Steiger et al. // *Am J Clin Pathol.* – 1971. – Vol.55. – P.410—417.
22. Husband JE. Evaluation of the response to treatment of solid tumours: A consensus statement of the International Cancer Imaging Society / JE. Husband, LH. Schwartz, J. Spencer et al. // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol.90. – 2256-2260.
23. Jin Y. Primary epidermoid carcinoma of the breast. Clinical, histopathologic and prognostic study of 14 patients. [French] / Y. Jin, F. Campana, JR. Vilcoq et al. // *Bull Cancer.* – 1992. – Vol.79. – P.675- 679.
24. Wargotz ES. Metaplastic carcinomas and sarcomas of the breast / ES. Wargotz, HJ. Norris // *Am J Clin Pathol.* – 1991. – Vol.96. – P.781.
25. Rostock RA. Primary squamous carcinoma of the breast: A review / RA. Rostock, TW. Bauer, JC. Eggleston // *Breast.* – 1984. – Vol.10. – P.27-31.
26. Dejager D. Primary squamous cell carcinoma of the breast: Sensitivity to cisplatin-based chemotherapy / D. Dejager, PN. Redlich, AM. Dayer et al. // *J Surg Oncol.* – 1995. – Vol.59. – P.199-203.
27. Lafreniere R. Pure squamous cell carcinoma of the breast / R. Lafreniere, LB. Moskowitz, AS. Ketcham // *J Surg Oncol.* – 1986. – Vol.31. – P.113-119.
28. Stevenson JT. Squamous cell carcinoma of the breast: A clinical approach / JT. Stevenson, DJ. Graham, A. Khiyami et al. // *Ann Surg Oncol.* -1996. – Vol.3. – P.367-374.

Научно-практический журнал

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ

ОНКОЛОГИЯ

ЧИТАЙТЕ НОВОСТИ ЖУРНАЛА НА САЙТЕ И В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ



САЙТ



JAOUZ.UZ

FACEBOOK



@JAOUZ.UZ

INSTAGRAM



@JAOUZ.UZ

TELEGRAM



@JAOUZ

