

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

45 (4) • Июнь 2017

ISSN 2072-0505

Эпидемиология увеальной
меланомы в г. Москве

Распространенность новообразований
при акромегалии в Московской области

Классификация, регуляция активности,
генетический полиморфизм
матриксных металлопротеиназ в норме
и при патологии

Клинико-морфологическая
характеристика АКТГ-продуцирующих
опухолей различной локализации
с эктопическим синдромом Кушинга

Действие фотодинамической
терапии с производным
бактериохлорофилла *a* на рост
и функциональную морфологию
саркомы M-1 крыс

Клинические перспективы исследования
матриксных металлопротеиназ
и их тканевых ингибиторов в сыворотке
крови больных раком и доброкачественными
заболеваниями эндометрия

Комбинированное лечение рака
околоушной слюнной железы

Аденома непигментированного
цилиарного эпителия у ребенка 13 лет

ТЕМА НОМЕРА:

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕОБХОДИМЫЙ ЭТАП НА ПУТИ К ИЗЛЕЧЕНИЮ

ПЕРЬЕТА® в комбинации с трастузумабом и химиотерапией
в НЕОадыювантном режиме для HER2-положительного
рака молочной железы II–III стадии¹



ПЕРЬЕТА® в комбинации
с трастузумабом и химиотерапией позволяет:

- добиться **значительного уменьшения или исчезновения опухоли** у 9 из 10 пациенток²
- достичь **5-летней безрецидивной выживаемости** у 8 из 10 пациенток⁴
- получить **наилучшие клиничко-экономические результаты** и **снизить расходы** на лечение метастатического РМЖ³

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перьета® РУ ЛП-002034; 2. Schneeweiss A, et al. Ann Oncol 2013; 24:2278–2284; 3. В.И. Игнатьева, Г.Р. Хачатрян. Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадыювантной терапии у пациенток с HER2 положительным раком молочной железы «Медицинские технологии. Оценка и выбор» №1 (23) 2016 г., с. 41–52; 4. Gianni L et al. J Clin Oncol 2015, 33 (suppl; abstr 505), oral presentation ASCO 2015; 5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) Злокачественные опухоли 2016; 4(специальный 2): 104; Клинические рекомендации РООМ по неоадыювантной и адыювантной терапии РМЖ, 2016; NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer. V1. 2016; AGO Guidelines Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and mBC, ver. 2015.1; Senkus E, et al. Ann Oncol 2015; 26 (suppl5): v8–v30; Coates A.S. et al. Ann Oncol 2015; 26:1533–46

Показания к применению. Метастатический рак молочной железы: в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолью гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания. Неоадыювантная терапия рака молочной железы: в комбинации с трастузумабом и химиотерапией при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе схемы лечения раннего рака молочной железы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены); значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения <50%; стойкая сердечная недостаточность в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; недавно перенесенный инфаркт миокарда; серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета®, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии; предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м²; нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью:** Снижение ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адыювантной терапии трастузумабом; предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек. **Побочное действие:** При применении в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами профиль безопасности препарата Перьета® остается неизменным, однако частоты и типы наиболее частых нежелательных реакций отличаются от таковых при монотерапии препаратом Перьета®. Поскольку препарат Перьета® использовался в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами, проблематично точно установить причинно-следственную взаимосвязь между

нежелательным явлением и конкретным препаратом. Нежелательные реакции с частотой ≥1/10 со стороны: крови и лимфатической системы – нейтропения, анемия, лейкопения, фебрильная нейтропения (в т.ч. с летальным исходом); иммунной системы – гиперчувствительность/анафилактические реакции, инфузионные реакции/синдром высвобождения цитокинов; обмена веществ и питания – снижение аппетита; психики – бессонница; нервной системы – периферическая нейропатия; скелетно-мышечной и соединительной ткани – миалгия, артралгия; общие расстройства и нарушения в месте введения – повышенная утомляемость, астения, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек различной локализации, боль, повышение температуры тела, боль (боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), присоединение вторичных инфекций (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит). Полный перечень нежелательных реакций представлен в полной инструкции по медицинскому применению. **Дополнительная информация:** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациенток, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета® и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции. В доклинических исследованиях препарата Перьета® у яванских макаков в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Влияние препарата Перьета® на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности. В случае наступления беременности необходимо сообщить об этом сотрудникам группы безопасности представительства компании Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария по электронному адресу Moscow.ds@roche.com или по тел. +7 495 229 29 99. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению, РУ ЛП-002034.

RU/PERI/1704/0045


ПЕРЬЕТА®
пертузумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Реклама



АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 45 • № 4 • Июнь 2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,
директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.,
заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке
и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аляев Юрий Геннадьевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,
зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Москва, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. отделением
гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой
клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России (Москва, Россия)

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф., зав. отделом
трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «РНЦ
МРИК» Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, проф.,
руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПССХ
им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук,
директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель
3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,
первый заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «ГНИЦПМ»
Минздрава России (Москва, Россия)

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук, зав. оториноларингологическим
отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, проф.,
директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.,
директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Потапов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф.,
зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «ННПЦЗД»
Минздрава России (Москва, Россия)

Научный редактор выпуска

Гришина Елена Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр.
офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
(Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук, зав. лабораторией медико-
физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-
организационного отдела Медицинского радиологического научного центра
им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Сюч Наталия Иосифовна, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторным
отделением ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» (Москва, Россия)

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, проф., зав. педиатрическим
отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед.
наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Александрова Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, проф., декан факультета
усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва,
Россия)

Де Херт Стефан, доктор медицины, председатель научного комитета
Европейского общества анестезиологии, проф. кафедры анестезиологии
и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д-р мед. наук,
проф., директор ГБУЗ МО МОНИИАГ (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав.
лабораторией клинической биохимии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
(Москва, Россия)

Майр Йоханнес, доктор медицины, проф., консультант по детской хирургии
отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель,
Швейцария)

Райниш Уолтер, доктор медицины, проф. кафедры внутренних болезней
Университета МакМастер (Гамильтон, Канада)

Шабалин Владимир Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, проф.,
заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИОПП» (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник
ИПФ РАН (Нижний Новгород, Россия)

Янг Чи, доктор медицины, проф., руководитель отделения челюстно-лицевой
хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Медицинская школа Шанхайского
университета Цзяотун (Шанхай, Китай)

Содержание

| | |
|---|-----|
| Обзор | |
| <i>Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е.</i> | |
| Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии | 266 |
| Оригинальные статьи | |
| <i>Герштейн Е.С., Муштенко С.В., Кузнецов Р.Э., Ермилова В.Д., Левченко Н.Е., Кушлинский Н.Е.</i> | |
| Клинические перспективы исследования матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия | 280 |
| <i>Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Лапина А.М., Бритвин Т.А., Комердус И.В.</i> | |
| Клинико-морфологическая характеристика АКГГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга | 289 |
| <i>Крылов А.Ю., Зубрицкий М.Г., Курстак И.А., Ляликов С.А., Басинский В.А.</i> | |
| Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации BRCA1 в тройном негативном раке | 302 |
| <i>Балканов А.С., Быченков О.А., Сипкин А.М., Гаганов Л.Е.</i> | |
| Комбинированное лечение рака околоушной слюнной железы | 309 |
| <i>Молочков А.В., Румянцев С.А., Хлебникова А.Н.</i> | |
| Совершенствование интерферонотерапии базалиом больших размеров | 314 |
| <i>Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемдзян Э.Г.</i> | |
| Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве | 321 |
| <i>Древаль А.В., Чих И.Д., Триголовова И.В., Нечаева О.А.</i> | |
| Распространенность новообразований при акромегалии в Московской области | 326 |
| <i>Южаков В.В., Романко Ю.С., Каплан М.А., Галкин В.Н., Мажуга А.Г., Грин М.А., Бурмистрова Н.В., Фомина Н.К., Бандурко Л.Н., Севанькаева Л.Е., Яковлева Н.Д., Ингель И.Э., Мозеров С.А., Старовойтова А.В.</i> | |
| Действие фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла <i>a</i> на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 крыс | 333 |
| Клинические наблюдения | |
| <i>Авакян К.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Асланиди И.П., Мухортова О.В.</i> | |
| Полинеоплазии у больных увеальной меланомой по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (два клинических случая) | 348 |
| <i>Саакян С.В., Амирян А.Г., Хорошилова-Маслова И.П., Луговкина К.В.</i> | |
| Аденома непигментированного цилиарного эпителия у ребенка 13 лет | 352 |

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2017 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. входит в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 45 • Number 4 • June 2017

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of MONIKI (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Yuri G. Alyaev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Chair of Urology, The First MSMU (Moscow, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Prof., Head of Department of Gastroenterology, MONIKI
(Moscow, Russia)

Iuri A. Vasiuk, MD, PhD, Prof., Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Andrey V. Vatazin, MD, PhD, Prof.,
Head of Department of Transplantology, Nephrology and Surgical Hemocorrection, MONIKI
(Moscow, Russia)

Marina Yu. Gerasimenko, MD, PhD, Prof., Director of Russian Scientist Center for
Medical Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Department
of Non-invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Director of Research
Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research
Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., First Deputy
Director on Science and Clinical Work, FSI NRCPM Minzdrav of Russia (Moscow, Russia)

Viktor I. Egorov, MD, PhD, Head of Department of Otorhinolaryngology, MONIKI
(Moscow, Russia)

Galina A. Melnichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Director
of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Director of
Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Aleksey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, MONIKI
(Moscow, Russia)

Alexandr S. Potapov, MD, PhD, Prof., Head of Gastroenterology Department with
Hepatology Group, FSAI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow,
Russia)

Science Editor

Elena E. Grishina, MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow,
Ophthalmology Department, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Dmitriy A. Rogatkin, PhD (in Engineering), Head of Laboratory of Medical and Physics
Research, MONIKI (Moscow, Russia)

Yuri S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb
Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia)

Nataliya I. Siuch, MD, PhD, Prof., Head of Laboratory Department of P.V. Mandryka
Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Nataliya I. Ursova, MD, PhD, Prof., Head of Department of Pediatrics, MONIKI (Moscow,
Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Oksana Yu. Aleksandrova, MD, PhD, Prof., Dean of Postgraduate Training Faculty,
MONIKI (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PhD, Prof., Chair of ESA Scientific Committee, Department of
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, University of Ghent (Ghent, Belgium)

Vladislav I. Krasnopol'skiy, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of MONIAG (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Johannes Mayr, MD, PhD, Prof., Consultant, Department of Pediatric Surgery, UKBB
(Basel, Switzerland)

Walter Reinish, MD, PhD, Prof., Department of Internal Medicine, McMaster University
(Hamilton, Canada)

Vladimir N. Shabalin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy Director on
Science, NIIOPP (Moscow, Russia)

Nataliya M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, IAP RAS (Nizhny
Novgorod, Russia)

Chi Yang, MD, PhD, Professor, Director of Department of Oral Surgery, Shanghai
9th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Shanghai, China)

Content

Review

- Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E.*
Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease 266

Articles

- Gershtein E.S., Mushtenko S.V., Kuznetsov R.E., Ermilova V.D., Levchenko N.Ye., Kushlinskii N.E.*
Clinical prospects of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors study in blood serum of patients with endometrial cancer and benign endometrial lesions 280
- Gurevich L.E., Voronkova I.A., Marova E.I., Rozhinskaya L.Ya., Lapshina A.M., Britvin T.A., Komerdu I.V.*
Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome 289
- Krylov A.Yu., Zubritsky M.G., Kurstak I.A., Lialikau S.A., Basinski V.A.*
Results of immunohistochemistry diagnostics of breast cancer in the region of Grodno with consideration of the BRCA1 gene mutation in triple negative cancer 302
- Balkanov A.S., Bychenkov O.A., Sipkin A.M., Gaganov L.E.*
Combination treatment of parotid salivary gland cancer 309

- Molochkov A.V., Rumyantsev S.A., Khlebnikova A.N.*
Enhancement of interferon treatment for large basaliomas 314
- Grishina E.E., Lerner M.Yu., Gemdzhian E.G.*
Epidemiology of uveal melanomas in Moscow 321
- Dreval' A.V., Chikh I.D., Trigolosova I.V., Nechaeva O.A.*
Prevalence of neoplasms in acromegaly in the Moscow Region 326
- Yuzhakov V.V., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Galkin V.N., Majouga A.G., Grin M.A., Burmistrova N.V., Fomina N.K., Bandurko L.N., Sevankaeva L.E., Yakovleva N.D., Ingel I.E., Mozerov S.A., Starovoytova A.V.*
Effect of photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll *a* derivative on growth and functional morphology of rat sarcoma M-1 333

Clinical cases

- Avakyan K.V., Saakyan S.V., Amiryanyan A.G., Aslanidi I.P., Mukhortova O.V.*
Polyneoplasias in uveal melanoma patients detected by positron emission tomography combined with computed tomography (two clinical cases) 348
- Saakyan S.V., Amiryanyan A.G., Khoroshilova-Maslova I.P., Lugovkina K.V.*
Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium in a 13-year old child 352

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2017 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Дорогие читатели!



Настоящий номер журнала «Альманах клинической медицины» посвящен проблемам диагностики, лечения и прогноза онкологических заболеваний: увеальной меланомы, рака околоушной слюнной железы, рака эндометрия, рака молочной железы, базальноклеточного рака кожи, нейроэндокринных опухолей.

Несмотря на успехи последних лет в изучении фундаментальных свойств неоплазий, не теряет актуальности поиск маркеров, характеризующих способность опухоли к метастазированию и инвазии, определяющих ее пролиферативную активность, чувствительность к эндогенным и экзогенным регуляторам. К таким маркерам относятся матричные металлопротеиназы – цинксодержащие эндопептидазы, катализирующие реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. В обзорной статье рассмотрены классификация, регуляция активности и генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при различных патологических процессах – воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваниях. В другой работе изучены клинические перспективы определения матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия. Эти исследования могут быть полезны для мониторинга и прогноза заболевания, а также для оценки чувствительности к таргетной терапии.

В ряде статей номера отражены эпидемиологические аспекты онкологических заболеваний. Анализ данных пациентов с впервые установленным диагнозом акромегалии показал необходимость проведения комплексной диагностики состояния желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы у этой категории больных ввиду повышенного риска развития новообразований. Еще в одной публикации охарактеризованы эпидемиологические особенности увеальной меланомы в Москве за 36-летний период. Данный опыт может быть использован при проведении офтальмологических исследований в других крупных городах России. Это особенно важно, имея ввиду недостаточный учет внутриглазных опухолей онкологическими диспансерами. Эпидемиология увеальной меланомы должна приниматься во внимание при решении вопросов оптимизации специализированной медицинской помощи больным офтальмоонкологического профиля. Для практического врача интересной будет статья, посвященная проблеме ранней диагностики метастатической увеальной меланомы. Применение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, позволяет не только оценить метаболические и структурные изменения в органах и тканях, определив распространенность метастатического процесса, но и выявить у больных увеальной меланомой вторые злокачественные опухоли (синхронная полинеоплазия).

Нейроэндокринные опухоли, сопровождающиеся клинической картиной гиперкортицизма, представлены большим спектром злокачественных новообразований: карциноидами легких и вилочковой железы, нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой, мелкоклеточным раком легких и др. Определение источника повышенной секреции АКТГ часто является сложной диагностической проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода. Статья, в которой дана сравнительная клинко-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга, нацелена на широкий круг специалистов – онкологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, врачей общей практики.

Пул статей посвящен вопросам совершенствования методов лечения злокачественных опухолей. В частности, показано, что комбинированный подход к лечению рака околоушной слюнной железы остается наиболее эффективным. Лучевая терапия на область околоушной слюнной железы и пути лимфогенного метастазирования в неoadьювантном и адьювантном режиме в сочетании с паротидэктомией обеспечивает высокий процент трехлетней специфической выживаемости. Актуальность изучения альтернативных методов лечения базалиомы больших размеров, особенно в косметически значимых зонах, определяется низкой доступностью микрохирургической операции Моса. Авторы предлагают тактику проведения интерферонотерапии первичной солитарной базалиомы T2N0M0 с использованием увеличенных доз, позволяющую добиться полного излечения даже очень крупных базалиом за 2–4 курса.

Перспективным методом клинической онкологии признана фотодинамическая терапия. В экспериментальной работе даны результаты изучения воздействия на солидные злокачественные новообразования фотодинамической терапии с применением в качестве фотосенсибилизатора конъюгата, содержащего две молекулы дипропоксикарбиопурпуринида с остатком цистамина. Создание новых эффективных и нетоксичных фотосенсибилизаторов, безусловно, будет способствовать совершенствованию фотодинамической терапии злокачественных опухолей.

Главный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»

Директор ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Ф.Н. Палеев



Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии

Шадрина А.С.¹ • Плиева Я.З.² • Кушлинский Д.Н.³ • Морозов А.А.² • Филипенко М.Л.¹ • Чанг В.Л.² • Кушлинский Н.Е.³

Шадрина Александра Сергеевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр., лаборатория фармакогеномики¹
✉ 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация. Тел: +7 (383) 363 51 71. E-mail: weiner.alexserg@gmail.com

Плиева Яна Зурабовна – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики²

Кушлинский Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, хирург-гинеколог³

Морозов Алексей Андреевич – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики²

Филипенко Максим Леонидович – канд. биол. наук, руководитель лаборатории фармакогеномики¹

Чанг Виктор Луисович – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики²

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии³

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. У человека известно 23 фермента этого семейства, которые подразделяют на 6 групп с учетом их структуры и типа субстрата: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП. Функции ММП разнообразны, и нарушение баланса их активности может быть одним из этиологических факторов различных заболеваний. В обзоре рассмотрены классификация, регуляция активности и генетический полиморфизм ММП в норме и при различных патологических процессах в организме человека. Приведен перечень наиболее изученных в настоящее время полиморфных

вариантов генов ММП, описаны их функциональные эффекты и представлены результаты ассоциативных исследований.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, классификация, функции, генетический полиморфизм

Для цитирования: Шадрина АС, Плиева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МЛ, Чанг ВЛ, Кушлинский НЕ. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):266–79. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

Поступила 15.05.2017;
принята к публикации 24.05.2017

¹ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



Классификация матричных металлопротеиназ

Матричные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. У человека известно 23 фермента этого семейства, которые подразделяют на 6 групп с учетом их структуры и типа субстрата: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП [1–5] (табл. 1).

По структуре ММП гомологичны друг другу, большинство из них имеют в своем составе 6 доменов:

1. N-концевой сигнальный пептид, необходимый для секреции фермента.
2. Про-домен, содержащий мотив «цистеиновый переключатель» – аминокислотную последовательность Pro-Arg-Cys-Gly-X-Pro-Asp. Остаток цистеина координирует ион цинка, при отщеплении про-домена этот ион освобождается и используется для катализа. Таким образом фермент переходит из зимогена в активное состояние. Единственная ММП, лишенная «цистеинового переключателя» в про-домене, – ММП-23, при этом она имеет особый цистеинбогатый домен и иммуноглобулин-подобный домен на C-конце.
3. Каталитический домен, содержащий консервативный мотив His-Glu-X-X-His-X-X-Gly-X-X-His, координирующий ион цинка с помощью остатков гистидина, в катализе также участвует остаток глутаминовой кислоты. В домене присутствует «канонический» остаток метионина, необходимый для правильного пространственного расположения гидролизующего полипептида относительно каталитического участка. Помимо этого, желатиназы имеют в составе каталитического домена три фибронектиновых домена типа II, участвующих в связывании коллагенов.
4. Петлевой линкерный домен, богатый пролином.
5. Гемопексиновый домен, имеющий форму пропеллера. Этот домен регулирует связывание с субстратом и некоторыми ингибиторами ММП. У матрилизинов как петлевой, так и гемопексиновый домены отсутствуют.
6. Трансмембранный домен есть только у ММП мембранного типа. При этом у ферментов ММП-14, 15, 16, 24 данный домен представлен полипептидной цепью, содержащей трансмембранную и цитоплазматическую часть, а у ММП-17, 25 прикрепление к мембране

происходит за счет гликолипида гликозилфосфатидилинозитола [1–5, 7].

Регуляция активности матричных металлопротеиназ

Активность ММП регулируется на уровне: 1) экспрессии генов, кодирующих ММП, 2) секреции и локализации ферментов, 3) активации ферментов путем отщепления про-домена, 4) супрессии активности ММП посредством эндогенных тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) и других белков, 5) деградации.

Регуляция экспрессии генов ММП осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, при этом транскрипционный уровень обусловлен взаимодействием факторов транскрипции со своими респонсивными элементами в промоторе генов ММП, а также эпигенетическими механизмами – метилированием промоторов генов ММП и изменением структуры хроматина. В последние годы стали появляться данные о роли микроРНК [8, 9]. Все это обеспечивает ткане- и стадиейспецифическую экспрессию генов, а также индукцию экспрессии в ответ на воспаление, гипоксию, окислительный стресс, воздействие гормонов, факторов роста, цитокинов, изменение гемодинамики [10, 11]. Индуцированный уровень экспрессии ММП может отличаться от базального более чем в 100 раз.

К транскрипционным факторам, способным регулировать продукцию матричной РНК (мРНК) ММП, относятся AP-1, AP-2, Nf-κB, C/EBP-β, Sp-1, HIF, PEA3, STAT, ER. Они представляют собой конечные звенья путей сигнальной трансдукции Ras-МАРК/ERK, JAK-STAT, Wnt/β-катенин, эстроген-эстрогеновый рецептор, TGF-β/Smad, IKK/Nf-κB, передающие сигнал от стимула-индуктора к транскрипционной машине. Разный набор респонсивных элементов в составе промоторов генов ММП обуславливает разницу в их способности отвечать на те или иные сигналы [12].

По структуре промоторов ММП можно условно разделить на три группы.

Первая группа ММП, к которой относят большинство ММП, помимо прочих респонсивных элементов обязательно содержит в промоторе ТАТА-бокс, сайт связывания фактора AP-1, а также часто сайт PEA3. Наличие последних составляющих позволяет активировать или подавлять экспрессию ММП в ответ на множество стимулов, включая интерфероны, интерлейкины, TNF-α и ряд ростовых факторов (TGF-β, EGF, KGF, NGF, HGF, VEGF, PDGF и др.).

**Таблица 1.** Матриксные металлопротеиназы человека [2, 3, 4, 6]

| ММП | Альтернативное название | Типы коллагеновых субстратов | Примеры неколлагеновых субстратов |
|---|--------------------------|--------------------------------|--|
| Коллагеназы | | | |
| ММП-1 | Коллагеназа-1 | I, II, III, VII, VIII, X, XI | Агрекан, желатин, фибронектин, витронектин, ламинин, энтактин, тенасцин, верзикан, перлекан, проММП-1, проММП-2, проММП-9, α 2-макроглобулин, proTNF- α , C1q, IGFBP, α 1-антихимотрипсин |
| ММП-8 | Коллагеназа-2 | I, II, III, V, VII, VIII, X | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, α 2-макроглобулин, C1q, ангиотензин I, ангиотензин II, фибриноген, брадикинин |
| ММП-13 | Коллагеназа-3 | I, II, III, IV, VI, IX, X, XIV | Агрекан, желатин, фибронектин, перлекан, проММП-9, α 2-макроглобулин, C1q, фактор XII, фибриноген, α 1-антихимотрипсин |
| Желатиназы | | | |
| ММП-2 | Желатиназа А | I, II, III, IV, V, VII, X, XI | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, верзикан, декорин, α 2-макроглобулин, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проММП-13, proTNF- α , proIL-1 β , proTGF- β , пламиноген, IGFBP-3/5, FGF-R1, CCL7, CXCL12 |
| ММП-9 | Желатиназа В | IV, V, VII, X, XI, XIV | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, витронектин, верзикан, декорин, α 2-макроглобулин, proIL-1 β , proTNF- α , proTGF- β , IL-2R α , ангиотензин I, ангиотензин II, пламиноген, CXCL6, CXCL8 |
| Стромелизины | | | |
| ММП-3 | Стромелизин-1 | II, III, IV, V, VII, IX, X, XI | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, перлекан, верзикан, проММП-1, проММП-3, проММП-7, проММП-8, проММП-9, проММП-13, α 2-макроглобулин, proIL-1 β , proTNF- α , антитромбин-III, PAI-1, пламиноген, IGFBP-3, α 1-антихимотрипсин |
| ММП-10 | Стромелизин-2 | III, IV, V | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, проММП-1, проММП-7, проММП-8, проММП-9 |
| ММП-11 | Стромелизин-3 | IV | Агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, α 2-макроглобулин, α 2-антиплазмин, PAI-2, IGFBP-1 |
| Матрилизины | | | |
| ММП-7 | Матрилизин-1 | I, IV, X | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, фибулин, верзикан, проММП-1, проММП-2, проММП-7, проММП-9, α 2-макроглобулин, proTNF- α , пламиноген, β 4 интегрин, про- α -дефензин, Fas-L |
| ММП-26 | Матрилизин-2, эндометаза | IV | Фибронектин, желатин, витронектин, α 2-антиплазмин, β 4 интегрин, фибриноген, E-кадхерин, проММП-9, Fas-L |
| Матриксные металлопротеиназы мембранного типа | | | |
| ММП-14 | MT1-ММП | I, II, III | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, проММП-13, α 2-макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, CD44 |
| ММП-15 | MT2-ММП | I | Фибронектин, желатин, ламинин, тенасцин, энтактин, перлекан, проММП-2, proTNF- α |
| ММП-16 | MT3-ММП | I, III | Фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, проММП-2, α 2-макроглобулин |
| ММП-24 | MT5-ММП | Не обнаружено | Фибронектин, желатин, хондроитинсульфат, проММП-2, N-кадхерин |
| Заякоренные с помощью гликозилфосфатидилинозитола (GPI-anchored) | | | |
| ММП-17 | MT4-ММП | Не обнаружено | Желатин, фибриноген, proTNF- α |
| ММП-25 | MT6-ММП, лейколизин | IV | Фибронектин, желатин, ламинин, хондроитинсульфат, дерматансульфат, α 2-макроглобулин, проММП-2, фибриноген, proTNF- α |



Другие матриксные металлопротеиназы

| | | | |
|--------|--|------------|---|
| ММП-12 | Металлоэластаза, макрофагальная эластаза | I, IV, V | Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, остеонектин, α 2-макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, плазминоген |
| ММП-19 | RASI-1 | IV | Агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, олигомерный матриксный протеин хряща, энтактин, фибриноген |
| ММП-20 | Энамелизин | V | Агрекан, амелогенин, олигомерный матриксный протеин хряща |
| ММП-21 | XMMP | Неизвестно | α 1-антитрипсин, желатин |
| ММП-23 | | Неизвестно | Желатин |
| ММП-27 | | Неизвестно | Желатин, казеин |
| ММП-28 | Эпилизин | Неизвестно | Казеин |

ММП – матриксная металлопротеиназа

Вторая группа ММП (ММП-8, 11, 21) имеет ТАТА-бокс, но лишена AP-1-сайта, в связи с чем характеризуется достаточно простой регуляцией.

Третья группа ММП (ММП-2, 14, 28) не содержит в промоторе ТАТА-бокс, но имеет сайт связывания для транскрипционных факторов семейства Sp-1. Вследствие этого экспрессию генов данных ММП можно назвать конститутивной – она слабо зависит от действия факторов роста и цитокинов [10].

Посттранскрипционный уровень регуляции экспрессии генов ММП менее значим, чем транскрипционный, и в настоящее время менее изучен. Регуляция на этом уровне достигается путем увеличения или уменьшения стабильности мРНК и/или изменения эффективности трансляции [10].

Посттрансляционная протеолитическая активация латентных форм ММП осуществляется путем двухступенчатого отщепления про-домена. Сначала удаляется часть про-домена, второй фрагмент может быть удален аутокаталитически. Протеолиз 13 ММП (ММП-1, 8, 13, 2, 9, 3, 10, 7, 26, 12, 19, 20, 27) осуществляется после их секреции во внеклеточном матриксе тканевыми и плазменными протеазами, в том числе плазмином, урокиназой, эластазой, термолизином, а также другими ММП (см. табл. 1). Последнее в особенности характерно для ММП-2, причем для ее перехода в активную форму необходимо также участие ТИМП-2. Остальные 10 ММП (ММП-11, 14, 15, 16, 24, 17, 25, 21, 23, 28) имеют в про-домене особую последовательность для гидролиза протеазой аппарата Гольджи – фурином – и активируются внутриклеточно [3, 5].

Эндогенная инактивация ММП с помощью тканевых ингибиторов – ТИМП-1, 2, 3 и 4 – один

из механизмов ограничения их активности. N-концевой ингибиторный домен ТИМП нековалентно присоединяется к активному сайту ММП, блокируя доступ субстрата к каталитическому центру [3]. ТИМП отличаются друг от друга по способности инактивировать ММП разных типов. Так, ТИМП-2 более активен в отношении ММП-2, чем ММП-9. ТИМП-1 не способен инактивировать ММП-14, а ТИМП-3 с большей эффективностью инактивирует ММП семейства ADAM и агреканазы.

Экспрессия ТИМП регулируется теми же факторами и стимулами, что и экспрессия ММП. Баланс ММП/ТИМП чрезвычайно важен для поддержания должного уровня активности ММП, и нарушение этого баланса может лежать в основе патологических процессов [7].

К другим ингибиторам ММП относят α 2-макроглобулины плазмы, ингибитор пути тканевого фактора-2 (TFPI-2), гликопротеин RECK, а также продукты собственной активности ММП – например, продукт расщепления коллагена эндостатин. Предполагается также роль некоторых других белков [3].

Матриксные металлопротеиназы в норме и при патологии

Первой обнаруженной активностью ММП была их способность гидролизовать белки внеклеточного матрикса. Экспрессия ММП в широком спектре клеток и тканей обеспечивает их участие во множестве физиологических процессов. Производить ММП способны нейтрофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные, эпителиальные и гладкомышечные клетки, а также клетки разных

опухолей. Дегградация компонентов внеклеточного матрикса обеспечивает ремоделирование ткани, поддержание ее архитектоники и гомеостаза, а также освобождает пространство для миграции клеток, что особенно важно для эмбриогенеза, имплантации эмбриона, роста и развития, ангиогенеза, заживления ран. ММП могут воздействовать на межклеточные контакты и модулировать взаимодействие «клетка – матрикс», что критично для клеточной пролиферации и дифференцировки.

Продукты расщепления внеклеточного матрикса могут сами обладать биологической активностью. Например, короткий пептид Pro-Gly-Pro, образующийся при специфической дегградации коллагена, регулирует проницаемость эндотелия и участвует в индукции воспалительного ответа. Расщепление ламинина 5 и коллагена IV высвобождает скрытые сайты этих белков, которые активируют клеточную миграцию. Такие молекулы были названы матриксинами и матрикриптинами [4, 13].

Помимо этого, ММП способны высвобождать цитокины и факторы роста из внеклеточного матрикса, который служит резервуаром для биологически активных молекул [3, 4, 6, 10]. Высокой аффинностью к компонентам внеклеточного матрикса обладают фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β).

Позднее было показано, что субстратная специфичность ММП отнюдь не ограничивается компонентами внеклеточного матрикса (см. табл. 1). ММП гидролизуют разнообразные белковые факторы роста, тирозинкиназные рецепторы, цитокины, хемокины, другие ММП, компоненты комплемента, FasL, различные адгезионные молекулы и мембранные белки (например, E-кадхерин, β 4 интегрин, CD44) [6]. Это может приводить как к активации, так и к инактивации соответствующих субстратов. В частности, ММП деградируют IGF-связывающий белок, освобождая IGF; активируют латентные формы TGF- β , TNF- α , IL-1 β , про- α -дефензин, хемокины CCL7, CXCL6, CXCL8, CXCL12; расщепляют IL-2Ra на поверхности Т-лимфоцитов; инактивируют хемокин SDF-1; процессируют VEGF. Следовательно, ММП модулируют различные аспекты иммунного ответа, апоптоза, клеточной пролиферации, дифференцировки и миграции, являясь важным компонентом нормального функционирования тканей и органов [4, 6].

Способность регулировать широкий спектр биологических реакций и нарушение баланса

активности ММП обуславливают их участие в ряде патологических процессов: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических заболеваниях [2, 14–16]. Изменение продукции ММП в различных тканях выявлено при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, амиотрофическом латеральном склерозе, острых и хронических заболеваниях почек, остеоартрите и остеопорозе, ревматоидном артрите, атопическом дерматите, псориазе, парадонтите, диабетической нефропатии, хроническом гломерулонефрите, первичной открытоугольной глаукоме, атеросклерозе, аневризме брюшной аорты, артериальной гипертензии, преэклампсии, ишемическом повреждении миокарда, варикозной болезни нижних конечностей, трофических язвах, воспалительных заболеваниях кишечника (например, болезни Крона), HTLV-1-ассоциированной миелопатии, вирусном и бактериальном менингитах, хроническом фолликулярном конъюнктивите, вызванном *Chlamydia trachomatis*, стафилококковом септическом артрите, туберкулезе, анафилактоидной пурпуре, респираторном дистресс-синдроме.

Необходимо отметить роль ММП при онкологических заболеваниях. Дегградация компонентов базальной мембраны и внеклеточного матрикса, а также высвобождение активной формы VEGF способствуют прогрессии, метастазированию и неоваскуляризации опухоли [16], в частности, меланомы, колоректального рака, рака легких, опухолей головного мозга, рака пищевода и мочевого пузыря, базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы кожи, рака молочной железы, эндометрия, яичников и простаты [16–25].

Участие ММП в патогенезе заболеваний делает их привлекательной мишенью для лекарственных препаратов. К настоящему времени разработано большое число ингибиторов ММП для таргетной терапии различных патологий, начиная от низкомолекулярных ингибиторов, связывающихся с активными центрами протеаз, до макромолекулярных ингибиторов, воздействующих на экзосайты ММП, аллостерических ингибиторов, препаратов на основе эндогенных ингибиторов, антител и др. Однако вовлеченность ММП во множество молекулярных путей, широкая и зачастую перекрывающаяся субстратная специфичность, экспрессия во многих тканях, высокий уровень гомологии разных ММП – возможные причины того, что

**Таблица 2.** Наиболее изученные функциональные полиморфные локусы в генах матриксных металлопротеиназ

| Ген | Полиморфный локус | Изменение нуклеотидной последовательности | Локализация SNP | Частота мутантного аллеля в популяциях европеоидов, % | Функциональный эффект мутантного аллеля | Ассоциация мутантного аллеля с заболеванием |
|--------------|-------------------|---|-----------------|---|---|---|
| <i>MMP1</i> | rs1799750 | -1607dupG | Промотор | 43–62* (аллель 2G) | Увеличение транскрипционной активности [27], уровня мРНК [28] и белкового продукта ММП-1 [29, 30] | Хронический панкреатит [29] Эндометриоз [31] Периапикальная гранулема [28] Глаукома [32, 33] Остеомиелит [34] Идиопатический легочный фиброз [35] Острая лимфобластная лейкемия [36] Рак легких [37] Карцинома почек [38] Рак желудка [39] Рак головы и шеи [37] Колоректальный рак [37, 40] Рак мочевого пузыря [37, 41] |
| <i>MMP2</i> | rs2285053 | C-735T | Промотор | 8–16* (аллель T) | Снижение активности промотора [42] | Снижение риска плоскоклеточного рака пищевода [42] Снижение риска рака молочной железы [43] Снижение риска рака носоглотки [44] |
| <i>MMP2</i> | rs243865 | C-1306T | Промотор | 22–34* (аллель T) | Снижение активности промотора [42, 45] и уровня ММП-2 [46] | Снижение риска плоскоклеточного рака пищевода [42] Снижение риска рака носоглотки [44] |
| <i>MMP3</i> | rs3025058 | -1171dupA | Промотор | 47–51 [47] (аллель 6A) | Снижение активности промотора [48] | Снижение риска аневризмы брюшной аорты [49] Снижение риска атеросклероза крупных артерий [50] Ревматоидный артрит и остеоартрит [51] Снижение риска изолированной систолической гипертензии [52] |
| <i>MMP7</i> | rs11568818 | A-181G | Промотор | 37–47* (аллель G) | Увеличение транскрипционной активности [53], увеличение экспрессии ММП-7 в ревматоидных узелках [54]; снижение транскрипционной активности, снижение уровня ММП-7 у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [55] | Рак желудка [56] Рак эндометрия [57] Хронический панкреатит [58] Снижение риска рака простаты (результат полногеномного анализа ассоциаций) [59] |
| <i>MMP9</i> | rs3918242 | C-1562T | Промотор | 14–22* (аллель T) | Увеличение транскрипционной активности [60] и уровня ММП-9 [61] | Центрилобулярная эмфизема [62] Инфаркт миокарда [63] Изолированная систолическая гипертензия [52] Ишемический инсульт [64] Хроническая обструкция легких [65] Ишемическая болезнь сердца [66] Диабет 2-го типа, диабетическая стопа [67] Детская артериальная гипертензия [68] |
| <i>MMP12</i> | rs2276109 | A-82G | Промотор | 9–16* (аллель G) | Снижение транскрипционной активности [69] | Карцинома яичников [70] Снижение риска варикозной болезни нижних конечностей [71] Снижение риска диссеминированного колоректального рака [72] Снижение риска системной склеродермии [73] Снижение риска хронической обструктивной болезни легких [74] |
| <i>MMP13</i> | rs2252070 | A-77G | Промотор | 25–35* (аллель G) | Снижение транскрипционной активности [75], увеличение транскрипционной активности [76] | Снижение риска кариеса [77] Плоскоклеточный рак пищевода [76] Лейкокоэроз [78] |

ММП – матриксная металлопротеиназа

* По данным проекта 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org>)

разрабатываемые препараты не смогли пройти клинические испытания [11, 13]. В настоящее время Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) одобрен лишь один ингибитор ММП – доксициклин [11]. Тем не менее исследования продолжают, и новые поколения ингибиторов ММП в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований [13, 26].

Генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ

Для генов ММП, как и для многих других генов, характерен полиморфизм – наличие в популяции аллелей с той или иной нуклеотидной последовательностью. Полиморфные генетические локусы могут не вызывать никаких изменений в фенотипе, а могут иметь функциональный эффект, оказывая влияние на уровень экспрессии гена и количество белкового продукта, либо на стабильность и функциональные характеристики белка как фермента. К настоящему времени в генах ММП описан ряд функциональных одонуклеотидных полиморфных замен (single nucleotide polymorphism – SNP), расположенных в регуляторных регионах генов (промоторах) и изменяющих уровень экспрессии ММП. Наиболее изученные из этих SNP представлены в табл. 2.

Исследования, доказывающие функциональный эффект локуса, в основном опираются на данные, полученные с помощью репортерных генетических конструкций. Использование генно-инженерных методов позволяет проанализировать влияние генетического локуса на транскрипционную активность промотора. Помимо этого, если предполагаемый механизм – изменение эффективности связывания транскрипционных факторов, проводится исследование этой эффективности *in vitro*. Дополнительно сравнивают уровень исследуемого белка и/или мРНК в плазме или ткани индивидов, имеющих разные генотипы по исследуемому локусу.

Полиморфный локус -1607dupG (rs1799750, 1G/2G), расположенный в промоторном регионе гена *MMP1*, создает сайт для связывания транскрипционного фактора Ets благодаря дополнительному гуанину. Экспериментально показано, что мутантный аллель 2G обладает повышенной способностью связываться с рекомбинантным фактором ETS-1 в комплексе с C-JUN. На культурах фибробластов и клеток меланомы продемонстрирована ассоциация аллеля 2G с увеличением

эффективности транскрипции [27]. У носителей мутантного аллеля выявлен повышенный уровень мРНК гена *MMP1* в периодонтальной ткани [28] и белкового продукта MMP-1 в плазме [29, 30].

Нуклеотидная замена C-735T (rs2285053) в промоторе гена *MMP2*, напротив, приводит к исчезновению сайта связывания фактора Sp-1, что существенно снижает активность промотора [42]. Аналогичный эффект показан для локуса *MMP2* C-1306T (rs243865) [45]. Для гаплотипа C(-1306)-C(-735), содержащего аллели дикого типа, показано 7-кратное увеличение транскрипционной активности и почти 4-кратное повышение уровня мРНК *MMP2* в ткани пищевода по сравнению с мутантным гаплотипом T(-1306)-T(-735) [42]. Ассоциация аллеля дикого типа локуса *MMP2* C-1306T с увеличением концентрации MMP-2 продемонстрирована также у пациентов с нормальной массой тела и ожирением [46].

Мутантный аллель локуса *MMP3* -1171dupA (rs3025058) отличается от нормального присутствием дополнительного аденозина (аллели обозначаются как 5A и 6A). Эксперименты с репортерными конструкциями показали снижение эффективности транскрипции для аллеля 6A. Для этого же аллеля выявлено увеличение эффективности связывания со специфическим белковым комплексом, предположительно, репрессором транскрипции [48].

Сходную картину наблюдали для полиморфного локуса C-1562T (rs3918242) в гене *MMP9*. Полагают, что увеличение транскрипционной активности, ассоциированное с редким аллелем T, вызвано предпочтительным связыванием репрессора транскрипции с аллелем дикого типа [60]. У носителей аллеля T обнаружен повышенный уровень белка MMP-9 в плазме и мРНК *MMP9* в лейкоцитах по сравнению с носителями генотипа C/C [61].

Полиморфная замена A-82G (rs2276109) *MMP12* оказывает влияние на связывание транскрипционного фактора AP-1 со своим респонсивным элементом в промоторе гена. Выявлено, что для аллеля A это связывание более эффективно. Для аллеля G показана ассоциация со сниженным уровнем транскрипции гена *MMP12*. По всей видимости, эта взаимосвязь обусловлена разницей в эффективности связывания AP-1 аллелем A и G [69].

Тем не менее не всегда данные исследователей согласуются между собой и позволяют однозначно утверждать об эффекте изучаемого локуса. Так, для замены A-181G (rs11568818) *MMP7* показано,



что частый аллель А создает сайт связывания для транскрипционного фактора FOXA2 – ключевого регулятора развития легких в эмбриогенезе, необходимого также для их правильного функционирования у взрослых. Использование репортерных генетических конструкций в клеточных культурах рака легкого подтвердило, что в случае аллеля А индукция транскрипции фактором FOXA2 происходит намного эффективнее, чем в случае аллеля G. Эти исследователи выявили также увеличение уровня MMP-7 у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, имеющих генотип А/А, по сравнению с носителями других генотипов [55].

Вместе с тем в экспериментах других авторов на линиях человеческих эмбриональных клеток почки, клетках аденокарциномы желудка и аденокарциномы кишечника обнаружен обратный эффект – более высокая активность промотора для аллеля G. Дальнейшие эксперименты показали, что это связано с предпочтительным связыванием с аллелем G транскрипционного фактора CREB [53].

Аналогичная взаимосвязь между генотипом и экспрессией отмечена в исследовании, где изучали уровень экспрессии MMP-7 в ревматоидных узелках [54].

Противоположные эффекты наблюдали также для полиморфного локуса A-77G (rs2252070) в гене MMP13. В одной работе для изучения влияния этого SNP на активность промотора использовали клетки карциномы печени. Транскрипционная активность для конструкций с аллелем А была примерно в 2 раза выше таковой для аллеля G [75]. Во втором исследовании использованы клетки плоскоклеточного рака пищевода и выявлена более высокая экспрессия в случае аллеля G, а также предпочтительное связывание с этим аллелем транскрипционного фактора Sp-1 [76].

Такие противоречивые результаты указывают на то, что скорее всего эффект SNP тканеспецифичен и зависит от многих факторов.

Носительство аллельных вариантов, определяющих индивидуальные особенности экспрессии разных MMP, может лежать в основе генетической предрасположенности к различным заболеваниям. Исследования ассоциации SNP с риском развития мультифакториальных заболеваний активно проводятся уже более 20 лет, и к настоящему времени накоплено большое количество данных, в том числе касающихся полиморфных вариантов генов MMP. В табл. 2 приведены патологии, для которых показана взаимосвязь с носительством мутантных аллелей генов MMP.

Например, для локуса A-181G (rs11568818) MMP7 выявлена взаимосвязь с карциномой простаты в полногеномном анализе ассоциаций, что говорит о ярко выраженном эффекте аллеля [59].

В целом можно отметить, что результаты этих исследований чаще всего согласуются с гипотетической ролью MMP в этиологии заболевания и функциональным эффектом SNP. Тем не менее есть ряд проблем, характерных для этой области генетического анализа. Прежде всего – воспроизводимость исследования: ассоциация, выявленная одной исследовательской группой, далеко не всегда подтверждается в последующих работах.

Причин этому достаточно много. Во-первых, разница в результатах может быть обусловлена этническими особенностями исследуемых выборок. В качестве примера можно привести ассоциации локуса C-1562T (rs3918242) MMP9 с риском ишемического инсульта [64] и локуса 1607dupG (rs1799750) MMP1 с риском онкологических заболеваний [37], в частности, рака легкого [79]. Результаты метаанализов, в которые вошли исследования, проведенные на разных этнических группах, указывают на наличие эффекта только для представителей монголоидной расы. Для локуса C-1562T (rs3918242) MMP9, напротив, метаанализ выявил ассоциацию с эндометриозом только у европеоидов [31].

Во-вторых, несоответствие результатов может быть связано с гетерогенностью заболеваний, наличием сопутствующих патологий у членов изучаемых выборок, различиями в критериях включения и исключения, субъективностью при постановке диагноза и особенностями формирования экспериментальной и контрольной групп для исследования. Помимо этого, эффекты SNP могут модулироваться различными внешними факторами, например, особенностями окружающей среды и образа жизни, которые сложно учесть при проведении ассоциативных анализов.

В-третьих, на получение различных результатов оказывает влияние невозможность валидировать ранее выявленную ассоциацию, что может быть обусловлено недостаточной статистической мощностью, связанной с малым размером анализируемых групп.

Таким образом, ключевым моментом для установления роли полиморфного локуса в этиологии того или иного заболевания можно считать проведение работ на хорошо описанных, представительных выборках с последующей валидацией обнаруженных эффектов в независимых исследованиях на других популяционных группах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана Проектом Комплексной программы СО РАН № II.2П/VI.62-5 (0309-2015-0028) «Изучение роли системы ремоделирования внеклеточного матрикса и ее взаимодействия с гладкомышечными клетками в патогенезе варикозной болезни вен», руководитель М.Л. Филипенко.



Выводы

1. ММП – группа ферментов, которые играют важную роль в различных физиологических и патологических процессах в организме, связанных с деградацией компонентов внеклеточного матрикса и гидролизом ряда регуляторных белков.
2. Регуляция активности ММП сложна и многоступенчата, а нарушение баланса их продукции ассоциировано со многими заболеваниями, в том числе онкологическими.

3. Гены ММП полиморфны, а для ряда SNP в промоторных регионах генов ММП установлено влияние (вероятно тканеспецифичное) на их экспрессию и концентрацию соответствующих белковых продуктов.
4. Носительство функциональных аллелей генов ММП может лежать в основе генетической предрасположенности к заболеваниям, связанным с дисбалансом активности ММП. ☺

Литература

1. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q) SARs. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(6):2223–68.
2. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(2):346–59.
3. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827–39.
4. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221–33.
5. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–73.
6. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(5):534–40.
7. Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2017. pii: S0167-4889(17)30064-2. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.010.
8. Li J, Wang JM, Liu YH, Zhang Z, Han N, Wang JY, Xue SH, Wang P. Effect of microRNA-106b on the invasion and proliferation of trophoblasts through targeting MMP-2. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2017;52(5):327–332. doi: 10.3760/cmaj.issn.0529-567X.2017.05.007.
9. Yang L, Song X, Zhu J, Li M, Ji Y, Wu F, Chen Y, Cui X, Hu J, Wang L, Cao Y, Wei Y, Zhang W, Li F. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2017;51(1):378–88. doi: 10.3892/ijo.2017.4015.
10. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol*. 2007;211(1):19–26.
11. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:928315. doi: 10.1155/2013/928315.
12. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. *J Vasc Res*. 2003;40(4):329–43.
13. Levin M, Udi Y, Solomonov I, Sagi I. Next Generation Matrix Metalloproteinase Inhibitors – Novel Strategies Bring New Prospects. *Biochim Biophys Acta*. 2017. pii: S0167-4889(17)30161-1. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.009.
14. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otin C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2017. pii: S0167-4889(17)30118-0. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
15. Cheng Z, Limbu MH, Wang Z, Liu J, Liu L, Zhang X, Chen P, Liu B. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4). pii: E776. doi: 10.3390/ijms18040776.
16. Герштейн ЕС, Огнерубов НА, Кушлинский НЕ. Ассоциированные с опухолью протеазы и их тканевые ингибиторы. В: Кушлинский НЕ, Красильников МА, ред. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. М.: Издательство РАМН; 2017. с. 197–230.
17. Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС. Матриксные металлопротеиназы и компоненты системы активации плазминогена в патогенезе и клиническом течении рака толстой кишки. *Патогенез*. 2013;11(3):4–12.
18. Кушлинский НЕ, Бабкина ИВ, Кузнецов ИН, Короткова ЕА, Тен ЕА, Булычева ИВ, Соловьев ЮН, Алиев МД. Ассоциированные с опухолью матриксные металлопротеиназы в сыворотке крови больных первичными саркомами костей. *Молекулярная медицина*. 2014;(1):43–6.
19. Герштейн ЕС, Муштенко ВВ, Короткова ЕА, Бежанова СД, Морозов АА, Алферов АА, Казанцева ИА, Кушлинский НЕ. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевой ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(2): 94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101.
20. Bui TP, Hoang AN, Le PL, Pham BT, Nguyen LTT, Do HM, Ta TV, Trinh TH. Matrix metalloproteinases in Vietnamese patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(4):2097–2104. doi: 10.3892/ol.2017.5680.
21. Miao C, Liang C, Zhu J, Xu A, Zhao K, Hua Y, Zhang J, Chen W, Suo C, Zhang C, Liu Y, Su S, Wang Z. Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32309–21. doi: 10.18632/oncotarget.15907.
22. Wu S, Ma C, Shan S, Zhou L, Li W. High expression of matrix metalloproteinases 16 is associated with the aggressive malignant behavior and poor survival outcome in colorectal carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7:46531. doi: 10.1038/srep46531.
23. Merchant N, Nagaraju GP, Rajitha B, Lammata S, Jella KK, Buchwald ZS, Lakka SS, Ali AN. Matrix metalloproteinases: their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2017. doi: 10.1093/carcin/bgx063.
24. Hieronimus B, Pfohl J, Busch C, Graeve L. Expression and Characterization of Membrane-Type 4 Matrix Metalloproteinase (MT4-MMP) and its Different Forms in Melanoma. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(1):198–210. doi: 10.1159/000477311.
25. Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Ludański W, Dziegielewska P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(2):295–9. doi: 10.18388/abp.2016_1408.
26. Amar S, Minond D, Fields GB. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics*. 2017. doi: 10.1002/pmic.201600389.
27. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, Meyers J, Gusella JF, Ozelius LJ, Brinckerhoff CE. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res*. 1998;58(23):5321–5.
28. Trombone AP, Cavalla F, Silveira EM, Andreo CB, Francisoni CF, Fonseca AC, Letra A, Silva RM, Garlet GP. MMP-1-1607 polymorphism increases the risk for periapical lesion development



- through the upregulation MMP-1 expression in association with pro-inflammatory milieu elements. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(4):366–75. doi: 10.1590/1678-77520160112.
29. Sri Manjari K, Nallari P, Balakrishna N, Vidyasagar A, Prabhakar B, Jyothy A, Venkateshwari A. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene -1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis. *Biochem Genet.* 2013;51(7–8): 644–54. doi: 10.1007/s10528-013-9594-9.
 30. Huang HL, Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Sun YC, Ko YL. Genetic variants associated with circulating MMP1 levels near matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q21–22 in Taiwanese: interaction with obesity. *BMC Med Genet.* 2013;14:30. doi: 10.1186/1471-2350-14-30.
 31. Yang H, Liu J, Fan Y, Guo Q, Ge L, Yu N, Zheng X, Dou Y, Zheng S. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:174–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.015.
 32. He M, Wang W, Han X, Huang W. Matrix metalloproteinase-1 rs1799750 polymorphism and glaucoma: A meta-analysis. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(3):211–6. doi: 10.1080/13816810.2016.1193877.
 33. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, Akhtar F, Islam F, Khan WA, den Hollander AI, Qamar R, Ahmed A. *Mol Vis.* 2013;19:441–7.
 34. Montes AH, Valle-Garay E, Alvarez V, Pevida M, García Pérez E, Paz J, Meana A, Asensi V. A functional polymorphism in MMP1 could influence osteomyelitis development. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):912–9. doi: 10.1359/jbmr.091013.
 35. Checa M, Ruiz V, Montaña M, Velázquez-Cruz R, Selman M, Pardo A. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet.* 2008;124(5):465–72. doi: 10.1007/s00439-008-0571-z.
 36. Pei JS, Hsu PC, Chou AK, Tsai CW, Chang WS, Hsiao CL, Hsu YN, Cheng SP, Bau DT. Matrix Metalloproteinase-1 Genotype Contributes to the Risk of Non-solid Tumor in Childhood Leukemia. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5127–32.
 37. Han G, Wei Z, Lu Z, Cui H, Bai X, Ge H, Zhang W. Association between matrix metalloproteinase 1 -1607 1G>2G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis including 19706 subjects. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9):2992–9.
 38. Ricketts C, Zeegers MP, Lubinski J, Maher ER. Analysis of germline variants in CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 and VEGF in familial and sporadic renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2009;4(6):e6037. doi: 10.1371/journal.pone.0006037.
 39. Peng Q, Xu Y. Association between promoter polymorphisms of matrix metalloproteinase-1 and risk of gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2519–26. doi: 10.2147/OTT.S83004.
 40. Liu D, Duan W, Guo H, Xu X, Bai Y. Meta-analysis of associations between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(9):1099–105. doi: 10.1007/s00384-011-1198-4.
 41. Yan Y, Liang H, Li T, Li M, Li R, Qin X, Li S. The MMP-1, MMP-2, and MMP-9 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3047–52. doi: 10.1007/s13277-013-1395-6.
 42. Yu C, Zhou Y, Miao X, Xiong P, Tan W, Lin D. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. *Cancer Res.* 2004;64(20):7622–8.
 43. Yari K, Rahimi Z, Moradi MT, Rahimi Z. The MMP-2 -735 C allele is a risk factor for susceptibility to breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6199–203.
 44. Zhou G, Zhai Y, Cui Y, Qiu W, Yang H, Zhang X, Dong X, He Y, Yao K, Zhang H, Peng Y, Yuan X, Zhi L, Zhang X, He F. Functional polymorphisms and haplotypes in the promoter of the MMP2 gene are associated with risk of nasopharyngeal carcinoma. *Hum Mutat.* 2007;28(11):1091–7.
 45. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7549–58.
 46. Belo VA, Luizom CM, Carneiro PC, Gomes VA, Lacchini R, Lanna CM, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Effect of metabolic syndrome risk factors and MMP-2 genetic variations on circulating MMP-2 levels in childhood obesity. *Mol Biol Rep.* 2013;40(3):2697–704. doi: 10.1007/s11033-012-2356-7.
 47. Kurzawski M, Modrzejewski A, Pawlik A, Drożdżik M. Polymorphism of matrix metalloproteinase genes (MMP1 and MMP3) in patients with varicose veins. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):613–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03166.x.
 48. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem.* 1996;271(22): 13055–60.
 49. Morris DR, Biros E, Cronin O, Kuivaniemi H, Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(4):295–302. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304129.
 50. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, Zhao HQ, Han Y, Jiang XS, Yi P, Li CL, Song S, Ma CL, Yao RY, Pan XD. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(4):461–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018.
 51. Abd-Allah SH, Shalaby SM, Pasha HF, El-Shal AS, Abou El-Saoud AM. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(1):15–20. doi: 10.1089/gtmb.2011.0003.
 52. Huang R, Deng L, Shen A, Liu J, Ren H, Xu DL. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):840–7. doi: 10.7150/ijms.5728.
 53. Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, Gupta V, Gupta A, Bhattacharya S, Mahapatra NR, Swarnakar S. Association of MMP7 -181A→G Promoter Polymorphism with Gastric Cancer Risk: Influence of Nicotine in Differential Allele-Specific Transcription via Increased Phosphorylation of cAMP-Response Element-Binding Protein (CREB). *J Biol Chem.* 2015;290(23): 14391–406. doi: 10.1074/jbc.M114.630129.
 54. Kazantseva MG, Hung NA, Highton J, Hessian PA. MMP expression in rheumatoid inflammation: the rs11568818 polymorphism is associated with MMP-7 expression at an extra-articular site. *Genes Immun.* 2013;14(3): 162–9. doi: 10.1038/gene.2012.65.
 55. Richards TJ, Park C, Chen Y, Gibson KF, Peter Di Y, Pardo A, Watkins SC, Choi AM, Selman M, Pilewski J, Kaminski N, Zhang Y. Allele-specific transactivation of matrix metalloproteinase 7 by FOXA2 and correlation with plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(8):L746–54. doi: 10.1152/ajplung.00319.2011.
 56. Fang WL, Liang WB, Gao LB, Zhou B, Xiao FL, Zhang L. Genetic polymorphisms in Matrix Metalloproteinases -1 and -7 and susceptibility to gastric cancer: an association study and meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013;12(3):203–10.
 57. Yi YC, Chou PT, Chen LY, Kuo WH, Ho ES, Han CP, Yang SF. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(3):337–44. doi: 10.1515/CCLM.2010.082.
 58. Manjari KS, Jyothy A, Kumar PS, Prabhakar B, Nallari P, Venkateshwari A. Association of matrix metalloproteinase-7 (-181A/G) promoter polymorphism in chronic pancreatitis. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):609–15.
 59. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Ghous-saini M, Luccarini C, Dennis J, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Muir K, Giles GG, Severi G, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindstrom S, Kraft P, Hunter DJ, Gapstur S, Chanock SJ, Berndt SI; UK ProtecT (Prostate PRACTICAL (Pros-



- tate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium, Kote-Jarai Z, Easton DF. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013;45(4):385–91, 391e1–2. doi: 10.1038/ng.2560.
60. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambien F, Hamsten A, Watkins H, Henney AM. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788–94.
61. Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltanpour MS. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. *J Res Med Sci.* 2017;22:8. doi: 10.4103/1735-1995.199088.
62. Kukkonen MK, Tiili E, Vehmas T, Oksa P, Piirilä P, Hirvonen A. Association of genes of protease-antiprotease balance pathway to lung function and emphysema subtypes. *BMC Pulm Med.* 2013;13:36. doi: 10.1186/1471-2466-13-36.
63. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Zagal-Jiménez TX, Ortiz-Alarcón R, Valente-Acosta B, Tovilla-Zárate C, Nostroza-Hernández C, Pérez-Méndez O, Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res.* 2016;15(1):15017776. doi: 10.4238/gmr.15017776.
64. He T, Wang J, Wang XL, Deng WS, Sun P. Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):1136–43. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
65. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, He Z, Zhou Y, Gao Y, Zhang Q, Tan MQ. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15026272.
66. Qin LM, Qin GM, Shi XH, Wang AL, Zuo H. Association between matrix metalloproteinase-9 rs3918242 polymorphism and development of coronary artery disease in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15027632.
67. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013;12(3):199–204. doi: 10.1177/1534734613493289.
68. Goncharov SV, Gurianova VL, Stroy DO, Drevytska TI, Kaplinskii SP, Nastenka EA, Litvinenko M, Terletskiy RV, Khaitovych MV, Moibenko OO, Dosenko VE. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Fiziol Zh.* 2013;59(6):12–24.
69. Jormsjö S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM, Henney A, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res.* 2000;86(9):998–1003.
70. Chen SS, Song J, Tu XY, Zhao JH, Ye XQ. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):10845–54.
71. Шевела АИ, Новак ЕВ, Серяпина ЮВ, Морозов ВВ, Воронина ЕН. Полиморфные варианты генов матричных металлопротеиназ и VEGF – предикторы варикозной болезни? Фундаментальные исследования. 2014;(10–7):1399–403.
72. Van Nguyen S, Skarstedt M, Löfgren S, Zar N, Andersson RE, Lindh M, Matussek A, Dimberg J. Gene polymorphism of matrix metalloproteinase-12 and -13 and association with colorectal cancer in Swedish patients. *Anticancer Res.* 2013;33(8):3247–50.
73. Manetti M, Ibba-Manneschi L, Fatini C, Guiducci S, Cuomo G, Bonino C, Bazzichi L, Liakouli V, Giacomelli R, Abbate R, Bombardieri S, Montecucco C, Valentini G, Matucci-Cerinic M. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1852–7. doi: 10.3899/jrheum.100237.
74. Haq I, Chappell S, Johnson SR, Lotya J, Daly L, Morgan K, Guetta-Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Millar AB, Donnelly SC, Keatings V, MacNee W, Stolk J, Hiemstra PS, Miniati M, Monti S, O'Connor CM, Kalsheker N. Association of MMP-2 polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of MMPs-1, 9 and 12 in a European population. *BMC Med Genet.* 2010;11:7. doi: 10.1186/1471-2350-11-7.
75. Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, Olson JM, Buttice G, Ye S, Norris BA, Malcom GT, Strong JP, Tromp G. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol.* 2002;21(6):487–98.
76. Shi M, Xia J, Xing H, Yang W, Xiong X, Pan W, Han S, Shang J, Zhou C, Zhou L, Yang M. The Sp1-mediated allelic regulation of MMP13 expression by an ESCC susceptibility SNP rs2252070. *Sci Rep.* 2016;6:27013. doi: 10.1038/srep27013.
77. Tannure PN, Küchler EC, Falagan-Lotsch P, Amorim LM, Raggio Luiz R, Costa MC, Vieira AR, Granjeiro JM. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res.* 2012;46(4):401–7. doi: 10.1159/000339379.
78. Fernandez-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Del Rio-Espinoza A, Delgado P, Ruiz A, Hernandez-Guillamon M, Giralt D, Chacon P, Navarro-Sobrinho M, Ribo M, Molina CA, Alvarez-Sabin J, Rosell A, Montaner J. Leukoaraiosis is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):826–35. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03243.x.
79. Hu J, Pan J, Luo ZG. MMP1 rs1799750 single nucleotide polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):5981–4.

References

1. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q) SARs. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(6):2223–68.
2. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(2):346–59.
3. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827–39.
4. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3):221–33.
5. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562–73.
6. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(5):534–40.
7. Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta.* 2017. pii: S0167-4889(17)30064-2. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.010.
8. Li J, Wang JM, Liu YH, Zhang Z, Han N, Wang JY, Xue SH, Wang P. Effect of microRNA-106b on the invasion and proliferation of trophoblasts through targeting MMP-2. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2017;52(5):327–332. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.05.007.
9. Yang L, Song X, Zhu J, Li M, Ji Y, Wu F, Chen Y, Cui X, Hu J, Wang L, Cao Y, Wei Y, Zhang W, Li F. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2017;51(1):378–88. doi: 10.3892/ijo.2017.4015.



10. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol.* 2007;211(1):19–26.
11. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:928315. doi: 10.1155/2013/928315.
12. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. *J Vasc Res.* 2003;40(4):329–43.
13. Levin M, Udi Y, Solomonov I, Sagi I. Next Generation Matrix Metalloproteinase Inhibitors – Novel Strategies Bring New Prospects. *Biochim Biophys Acta.* 2017. pii: S0167-4889(17)30161-1. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.009.
14. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta.* 2017. pii: S0167-4889(17)30118-0. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
15. Cheng Z, Limbu MH, Wang Z, Liu J, Liu L, Zhang X, Chen P, Liu B. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4). pii: E776. doi: 10.3390/ijms18040776.
16. Gershteyn ES, Ognerubov NA, Kushlinskii NE. Tumor-associated proteinases and their tissue inhibitors. In: Kushlinskii NE, Krasil'nikov MA, editors. *Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies.* Moscow: Russian Academy of Medical Sciences; 2017. c. 197–230. Russian.
17. Kushlinskii NE, Gershtein ES. Matrix metalloproteinases and plasminogen activation system components in pathogenesis and clinical course of colorectal cancer. *Pathogenesis.* 2013;11(3):4–12. Russian.
18. Kushlinskii NE, Babkina IV, Kuznetsov IN, Korotkova EA, Ten EA, Bulycheva IV, Solovov YuN, Aliev SD. Tumor-associated metalloproteinases in serum of primary bone sarcoma patients. *Molecular Medicine.* 2014;(1):43–6. Russian.
19. Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, Kazantseva IA, Kushlinskii NE. Matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in serum of renal cancer patients: clinical and pathologic correlations. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(2):94–101. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101.
20. Bui TP, Hoang AN, Le PL, Pham BT, Nguyen LTT, Do HM, Ta TV, Trinh TH. Matrix metalloproteinases in Vietnamese patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(4):2097–2104. doi: 10.3892/ol.2017.5680.
21. Miao C, Liang C, Zhu J, Xu A, Zhao K, Hua Y, Zhang J, Chen W, Suo C, Zhang C, Liu Y, Su S, Wang Z. Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(19): 32309–21. doi: 10.18632/oncotarget.15907.
22. Wu S, Ma C, Shan S, Zhou L, Li W. High expression of matrix metalloproteinases 16 is associated with the aggressive malignant behavior and poor survival outcome in colorectal carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7:46531. doi: 10.1038/srep46531.
23. Merchant N, Nagaraju GP, Rajitha B, Lammata S, Jella KK, Buchwald ZS, Lakka SS, Ali AN. Matrix metalloproteinases: their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis.* 2017. doi: 10.1093/carcin/bgx063.
24. Hieronimus B, Pfohl J, Busch C, Graeve L. Expression and Characterization of Membrane-Type 4 Matrix Metalloproteinase (MT4-MMP) and its Different Forms in Melanoma. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(1):198–210. doi: 10.1159/000477311.
25. Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Ludański W, Dziegielewski P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(2):295–9. doi: 10.18388/abp.2016_1408.
26. Amar S, Minond D, Fields GB. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics.* 2017. doi: 10.1002/pmic.201600389.
27. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, Meyers J, Gusella JF, Ozelius LJ, Brinckerhoff CE. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res.* 1998;58(23):5321–5.
28. Trombone AP, Cavalla F, Silveira EM, Andreo CB, Francisoni CF, Fonseca AC, Letra A, Silva RM, Garlet GP. MMP1-1607 polymorphism increases the risk for periapical lesion development through the upregulation MMP-1 expression in association with pro-inflammatory milieu elements. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(4):366–75. doi: 10.1590/1678-775720160112.
29. Sri Manjari K, Nallari P, Balakrishna N, Vidyasagar A, Prabhakar B, Jyothy A, Venkateshwari A. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene -1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis. *Biochem Genet.* 2013;51(7–8): 644–54. doi: 10.1007/s10528-013-9594-9.
30. Huang HL, Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Sun YC, Ko YL. Genetic variants associated with circulating MMP1 levels near matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q21-22 in Taiwanese: interaction with obesity. *BMC Med Genet.* 2013;14:30. doi: 10.1186/1471-2350-14-30.
31. Yang H, Liu J, Fan Y, Guo Q, Ge L, Yu N, Zheng X, Dou Y, Zheng S. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:174–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.015.
32. He M, Wang W, Han X, Huang W. Matrix metalloproteinase-1 rs1799750 polymorphism and glaucoma: A meta-analysis. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(3):211–6. doi: 10.1080/13816810.2016.1193877.
33. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, Akhtar F, Islam F, Khan WA, den Hollander AI, Qamar R, Ahmed A. *Mol Vis.* 2013;19:441–7.
34. Montes AH, Valle-Garay E, Alvarez V, Pevida M, García Pérez E, Paz J, Meana A, Asensi V. A functional polymorphism in MMP1 could influence osteomyelitis development. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):912–9. doi: 10.1359/jbmr.091013.
35. Checa M, Ruiz V, Montaña M, Velázquez-Cruz R, Selman M, Pardo A. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet.* 2008;124(5):465–72. doi: 10.1007/s00439-008-0571-z.
36. Pei JS, Hsu PC, Chou AK, Tsai CW, Chang WS, Hsiao CL, Hsu YN, Cheng SP, Bau DT. Matrix Metalloproteinase-1 Genotype Contributes to the Risk of Non-solid Tumor in Childhood Leukemia. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5127–32.
37. Han G, Wei Z, Lu Z, Cui H, Bai X, Ge H, Zhang W. Association between matrix metalloproteinase 1 -1607 1G>2G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis including 19706 subjects. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9):2992–9.
38. Ricketts C, Zeegers MP, Lubinski J, Maher ER. Analysis of germline variants in CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 and VEGF in familial and sporadic renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2009;4(6):e6037. doi: 10.1371/journal.pone.0006037.
39. Peng Q, Xu Y. Association between promoter polymorphisms of matrix metalloproteinase-1 and risk of gastric cancer. *Oncotargets Ther.* 2015;8:2519–26. doi: 10.2147/OTT.S83004.
40. Liu D, Duan W, Guo H, Xu X, Bai Y. Meta-analysis of associations between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(9):1099–105. doi: 10.1007/s00384-011-1198-4.
41. Yan Y, Liang H, Li T, Li M, Li R, Qin X, Li S. The MMP-1, MMP-2, and MMP-9 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3047–52. doi: 10.1007/s13277-013-1395-6.
42. Yu C, Zhou Y, Miao X, Xiong P, Tan W, Lin D. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. *Cancer Res.* 2004;64(20):7622–8.
43. Yari K, Rahimi Z, Moradi MT, Rahimi Z. The MMP-2 -735 C allele is a risk factor for susceptibility to breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6199–203.
44. Zhou G, Zhai Y, Cui Y, Qiu W, Yang H, Zhang X, Dong X, He Y, Yao K, Zhang H, Peng Y, Yuan X, Zhi L, Zhang X, He F. Functional polymorphisms and haplotypes in the promoter of the MMP2 gene are associated with risk of nasopharyngeal carcinoma. *Hum Mutat.* 2007;28(11):1091–7.



45. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7549–58.
46. Belo VA, Luizon MR, Carneiro PC, Gomes VA, Lacchini R, Lanna CM, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Effect of metabolic syndrome risk factors and MMP-2 genetic variations on circulating MMP-2 levels in childhood obesity. *Mol Biol Rep.* 2013;40(3):2697–704. doi: 10.1007/s11033-012-2356-7.
47. Kurzawski M, Modrzejewski A, Pawlik A, Drożdżik M. Polymorphism of matrix metalloproteinase genes (MMP1 and MMP3) in patients with varicose veins. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):613–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03166.x.
48. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem.* 1996;271(22):13055–60.
49. Morris DR, Biros E, Cronin O, Kuivaniemi H, Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(4):295–302. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304129.
50. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, Zhao HQ, Han Y, Jiang XS, Yi P, Li CL, Song S, Ma CL, Yao RY, Pan XD. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(4):461–6. doi: 10.3760/cma.j.isn.1003-9406.2013.04.018.
51. Abd-Allah SH, Shalaby SM, Pasha HF, El-Shal AS, Abou El-Saoud AM. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(1):15–20. doi: 10.1089/gtmb.2011.0003.
52. Huang R, Deng L, Shen A, Liu J, Ren H, Xu DL. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):840–7. doi: 10.7150/ijms.5728.
53. Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, Gupta V, Gupta A, Bhattacharya S, Mahapatra NR, Swarnakar S. Association of MMP7 -181A→G Promoter Polymorphism with Gastric Cancer Risk: Influence of Nicotine in Differential Allele-Specific Transcription via Increased Phosphorylation of cAMP-Response Element-Binding Protein (CREB). *J Biol Chem.* 2015;290(23):14391–406. doi: 10.1074/jbc.M114.630129.
54. Kazantseva MG, Hung NA, Highton J, Hessian PA. MMP expression in rheumatoid inflammation: the rs11568818 polymorphism is associated with MMP-7 expression at an extra-articular site. *Genes Immun.* 2013;14(3):162–9. doi: 10.1038/gene.2012.65.
55. Richards TJ, Park C, Chen Y, Gibson KF, Peter Di Y, Pardo A, Watkins SC, Choi AM, Selman M, Pilewski J, Kaminski N, Zhang Y. Allele-specific transactivation of matrix metalloproteinase 7 by FOXA2 and correlation with plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(8):L746–54. doi: 10.1152/ajplung.00319.2011.
56. Fang WL, Liang WB, Gao LB, Zhou B, Xiao FL, Zhang L. Genetic polymorphisms in Matrix Metalloproteinases -1 and -7 and susceptibility to gastric cancer: an association study and meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013;12(3):203–10.
57. Yi YC, Chou PT, Chen LY, Kuo WH, Ho ES, Han CP, Yang SF. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(3):337–44. doi: 10.1515/CCLM.2010.082.
58. Manjari KS, Jyothy A, Kumar PS, Prabhakar B, Nallari P, Venkateshwari A. Association of matrix metalloproteinase-7 (-181A/G) promoter polymorphism in chronic pancreatitis. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):609–15.
59. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Ghous-saini M, Luccarini C, Dennis J, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Muir K, Giles GG, Severi G, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindstrom S, Kraft P, Hunter DJ, Gapstur S, Chanock SJ, Berndt SI; UK ProtecT (Prostate PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium, Kote-Jarai Z, Easton DF. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013;45(4):385–91, 391e1–2. doi: 10.1038/ng.2560.
60. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambien F, Hamsten A, Watkins H, Henney AM. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788–94.
61. Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltan-pour MS. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. *J Res Med Sci.* 2017;22:8. doi: 10.4103/1735-1995.199088.
62. Kukkonen MK, Tiili E, Vehmas T, Oksa P, Piirilä P, Hirvonen A. Association of genes of protease-antiprotease balance pathway to lung function and emphysema subtypes. *BMC Pulm Med.* 2013;13:36. doi: 10.1186/1471-2466-13-36.
63. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Zagal-Jiménez TX, Ortíz-Alarcón R, Valente-Acosta B, Tovilla-Zárate C, Nostroza-Hernández C, Pérez-Méndez O, Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res.* 2016;15(1):15017776. doi: 10.4238/gmr.15017776.
64. He T, Wang J, Wang XL, Deng WS, Sun P. Association between the Matrix Metalloproteinase-9 rs3918242 Polymorphism and Ischemic Stroke Susceptibility: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(5):1136–43. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
65. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, He Z, Zhou Y, Gao Y, Zhang Q, Tan MQ. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15026272.
66. Qin LM, Qin GM, Shi XH, Wang AL, Zuo H. Association between matrix metalloproteinase-9 rs3918242 polymorphism and development of coronary artery disease in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15027632.
67. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013;12(3):199–204. doi: 10.1177/1534734613493289.
68. Goncharov SV, Gurianova VL, Stroy DO, Drevytska TI, Kaplinskii SP, Nastenka EA, Litvinenko M, Terletskiy RV, Khaitovych MV, Moibenko OO, Dosenko VE. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Fiziol Zh.* 2013;59(6):12–24.
69. Jormsjö S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM, Henney A, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res.* 2000;86(9):998–1003.
70. Chen SS, Song J, Tu XY, Zhao JH, Ye XQ. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):10845–54.
71. Shevela AI, Novak EV, Seryapina YV, Morozov VV, Voronina EN. Whether polymorphisms in the genes of matrix metalloproteinases and VEGF predictors of varicose disease? *Fundamental Research.* 2014;(10–7):1399–403. Russian.
72. Van Nguyen S, Skarstedt M, Löfgren S, Zar N, Andersson RE, Lindh M, Matussek A, Dimberg J. Gene polymorphism of matrix metalloproteinase-12 and -13 and association with colorectal cancer in Swedish patients. *Anticancer Res.* 2013;33(8):3247–50.



73. Manetti M, Ibba-Manneschi L, Fatini C, Guiducci S, Cuomo G, Bonino C, Bazzichi L, Liakouli V, Giacomelli R, Abbate R, Bombardieri S, Montecucco C, Valentini G, Matucci-Cerinic M. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1852–7. doi: 10.3899/jrheum.100237.
74. Haq I, Chappell S, Johnson SR, Lotya J, Daly L, Morgan K, Guetta-Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Millar AB, Donnelly SC, Keatings V, MacNee W, Stolk J, Hiemstra PS, Miniati M, Monti S, O'Connor CM, Kalsheker N. Association of MMP-2 polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of MMPs-1, 9 and 12 in a European population. *BMC Med Genet.* 2010;11:7. doi: 10.1186/1471-2350-11-7.
75. Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, Olson JM, Buttice G, Ye S, Norris BA, Malcom GT, Strong JP, Tromp G. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol.* 2002;21(6):487–98.
76. Shi M, Xia J, Xing H, Yang W, Xiong X, Pan W, Han S, Shang J, Zhou C, Zhou L, Yang M. The Sp1-mediated allelic regulation of MMP13 expression by an ESCC susceptibility SNP rs2252070. *Sci Rep.* 2016;6:27013. doi: 10.1038/srep27013.
77. Tannure PN, Küchler EC, Falagan-Lotsch P, Amorim LM, Raggio Luiz R, Costa MC, Vieira AR, Granjeiro JM. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res.* 2012;46(4):401–7. doi: 10.1159/000339379.
78. Fernandez-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Del Rio-Espinoza A, Delgado P, Ruiz A, Hernandez-Guillamon M, Giralt D, Chacon P, Navarro-Sobrino M, Ribo M, Molina CA, Alvarez-Sabin J, Rosell A, Montaner J. Leukoaraiosis is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):826–35. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03243.x.
79. Hu J, Pan J, Luo ZG. MMP1 rs1799750 single nucleotide polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):5981–4.

Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease

Shadrina A.S.¹ • Plieva Ya.Z.² • Kushlinskiy D.N.³ • Morozov A.A.² • Filipenko M.L.¹ • Chang V.L.² • Kushlinskii N.E.³

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-containing endopeptidases that catalyze the degradation reactions of the extracellular matrix components. In humans, 23 enzymes of this family are known, which are subdivided into 6 groups based on their structure and substrate types: collagenases, gelatinases, stromelysins, matrilizins, MMP membrane type and other MMPs. MMP functions are diverse, and an imbalance of their activity may be one of the etiological factors of various diseases. The review considers classification, regulation of activity and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and in various pathological processes in the human body. A list of the most studied polymorphic variants of

MMP genes is given, their functional effects are described and the results of associative studies are presented.

Key words: matrix metalloproteinase, classification, function, genetic polymorphism

For citation: Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, Kushlinskii NE. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):266–79. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

Received 15 May 2017; Accepted 24 May 2017

Acknowledgments

The paper has been supported by the Project of the Complex Program of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences № II.2П/VI.62-5 (0309-2015-0028) "The study of the role of the extracellular matrix remodeling system and its interaction with smooth muscle cells in the pathophysiology of the varicose vein disease", supervised by M.L. Filipenko.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Shadrina Aleksandra S. – PhD (in Biology), Junior Researcher, Laboratory of Pharmacogenomics¹
 ✉ 8 Akademika Lavrent'eva prosp., Novosibirsk, 630090, Russian Federation. Tel.: +7 (383) 363 51 71. E-mail: weiner.alexserg@gmail.com

Plieva Yana Z. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics²

Kushlinskiy Dmitriy N. – MD, PhD, Surgeon/Gynecologist³

Morozov Andrey A. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics²

Filipenko Maksim L. – PhD (in Biology), Head of Laboratory of Pharmacogenomics¹

Chang Victor L. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics²

Kushlinskii Nikolay E. – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory³

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrent'eva prosp., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



Клинические перспективы исследования матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия

Герштейн Е.С.¹ • Муштенко С.В.² • Кузнецов Р.Э.³ • Ермилова В.Д.¹ • Левченко Н.Е.¹ • Кушлинский Н.Е.¹

Актуальность. Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение и удовлетворительный прогноз, рост заболеваемости раком эндометрия, наблюдающийся в последние годы как в нашей стране, так и за рубежом, диктует необходимость разработки новых подходов к раннему выявлению, прогнозированию исхода болезни и индивидуализации выбора послеоперационного лечения. В этой связи не теряет актуальности изучение биологических маркеров, характеризующих фундаментальные свойства опухоли, такие как способность к метастазированию и инвазии, пролиферативная активность, чувствительность к эндогенным и экзогенным регуляторам. К таким маркерам относятся матриксные металлопротеиназы (ММП), разрушающие большинство компонентов внеклеточного матрикса и вовлеченные во все этапы опухолевого процесса. **Цель** – сравнительное изучение содержания ММП-2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типа (ТИМП-1, 2) в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия и практически здоровых женщин, а также анализ взаимосвязи этих показателей с клинико-морфологическими особенностями рака и доброкачественных изменений эндометрия для оценки их потенциального диагностического и прогностического значения. **Материал и методы.** Обследованы 94 больных раком эндометрия и 53 женщины с доброкачественными изменениями эндометрия

(у 28 – полипы, у 25 – гиперплазия различной степени тяжести). Возраст больных раком составил 36–78 лет (медиана 60 лет), с доброкачественными новообразованиями – 20–79 лет (медиана 54 года). В группу контроля включены 77 практически здоровых женщин в возрасте 19–75 лет (медиана 46 лет). Концентрацию исследуемых белков в сыворотке крови определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Quantikine, R&D Systems, США). **Результаты и обсуждение.** Продemonстрировано значимое увеличение уровней ММП-7 и ТИМП-2 как при раке (медианы 5,5 и 96,9 нг/мл соответственно), так и при доброкачественных изменениях эндометрия (медианы 5,7 и 73,2 нг/мл соответственно) по сравнению с контролем (медианы 2,1 и 60,7 нг/мл). При построении ROC-кривой определен пороговый уровень ММП-7 (3,5 нг/мл) с хорошим соотношением чувствительности и специфичности выявления рака эндометрия – 88 и 87% соответственно, однако он не позволяет провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными поражениями эндометрия. Уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, напротив, были снижены у пациенток с заболеваниями эндометрия по сравнению с контролем в 1,2–1,3 раза; уровни ММП-9 и ТИМП-1 были также ниже у больных раком, чем у больных полипами и гиперплазией эндометрия. Значимой взаимосвязи уровней исследованных маркеров

с показателями распространенности, гистологическим строением и степенью дифференцировки рака эндометрия не обнаружено. Не выявлено также различий между содержанием маркеров в сыворотке крови пациенток с полипами и гиперплазией эндометрия различной степени тяжести. **Заключение.** Исследованные ММП и ТИМП нельзя рассматривать в качестве потенциальных диагностических маркеров рака эндометрия, но они могут быть полезны для мониторинга и прогноза заболевания, а также для оценки чувствительности к таргетной терапии.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы 2, 7, 9, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ 1-го и 2-го типа, сыворотка крови, рак эндометрия, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия

Для цитирования: Герштейн ЕС, Муштенко СВ, Кузнецов РЕ, Ермилова ВД, Левченко НЕ, Кушлинский НЕ. Клинические перспективы исследования матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):280–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-280-288

Поступила 28.04.2017;
принята к публикации 18.05.2017



Рак эндометрия – одно из наиболее распространенных онкогинекологических заболеваний. Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение и удовлетворительный прогноз, рост заболеваемости раком эндометрия, наблюдающийся в последние годы как в нашей стране, так и за рубежом, диктует необходимость разработки новых подходов к раннему выявлению, прогнозированию исхода болезни и индивидуализации выбора послеоперационного лечения. В этой связи не теряет актуальности изучение биологических маркеров, характеризующих фундаментальные свойства опухоли, такие как способность к метастазированию и инвазии, пролиферативная активность, чувствительность к эндогенным и экзогенным регуляторам и т.п.

Хорошо известно, что один из ключевых механизмов местной инвазии и отдаленного метастазирования злокачественных опухолей – разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеиназами. В эти процессы вовлечено несколько классов протеиназ, к важнейшим из которых следует отнести семейство матриксных металлопротеиназ (ММП), или матриксинов, названных так за свою способность специфически гидролизовать все основные белки внеклеточного матрикса, в первую очередь коллаген [1]. В свою очередь, к важнейшим представителям семейства ММП относят желатиназы А и В (ММП-2 и 9 соответственно) – специфические коллагеназы коллагена IV типа, а также матрилизин – ММП-7, имеющий широкую субстратную специфичность и гидролизующий помимо коллагена IV также эластин, протеогликаны, фибронектин и др. Матрилизин участвует и в активации предшественников ММП-2 и 9 [2]. Активность всех ММП в межклеточном пространстве специфически подавляется их тканевыми ингибиторами (ТИМП) – четырьмя структурно родственными белками, три из которых (ТИМП-1, 2 и 4) секретируются в растворимой форме, а один (ТИМП-3) связан с внеклеточным матриксом [3]. Наиболее значимыми считаются ингибиторы 1-го и 2-го типа, проявляющие независимую от ММП биологическую активность, участвуя, в частности, в регуляции ангиогенеза.

Экспрессию различных ММП, в первую очередь желатиназ, в ткани рака эндометрия достаточно активно изучают начиная уже с конца 90-х гг. XX в. [4–7]. В фокусе внимания исследователей значение системы ММП/ТИМП для

функционирования нормального эндометрия и ее роль как при различных его доброкачественных изменениях [3, 8–10], так и при эндометриозе [11, 12]. Большинство авторов отмечают увеличение экспрессии ММП-2 и ММП-9 в клетках рака по сравнению с нормальными клетками эндометрия, а также взаимосвязь высокой экспрессии этих маркеров с большей распространенностью процесса и неблагоприятным прогнозом [8, 11, 13–21]. Менее изучена, но тем не менее весьма значима роль представителей другого подсемейства ММП – матрилизинов [7–9, 22–24], которые включают не только хорошо известный матрилизин 1 (ММП-7), но и матрилизин 2 (ММП-26), называемый также эндометаза, поскольку он впервые был выявлен именно в клетках эндометрия [25]. Особенность матрилизинов – их локализация исключительно в эпителиальных опухолевых клетках, тогда как большинство других ММП выявляются как непосредственно в клетках опухолей, так и в окружающей строме. При этом о роли ММП и ТИМП, циркулирующих в периферической крови больных раком эндометрия, почти ничего не известно [26, 27].

Цель данного исследования – сравнительное изучение содержания ММП-2, 7, 9 и ТИМП-1, 2 в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия и практически здоровых женщин, а также анализ взаимосвязи этих показателей с клинико-морфологическими особенностями рака и доброкачественных изменений эндометрия для оценки их потенциального диагностического и прогностического значения.

Материал и методы

Обследованы 94 больных раком эндометрия и 53 женщины с доброкачественными изменениями эндометрия (у 28 – полипы, у 25 – гиперплазия различной степени тяжести). Возраст больных раком составил от 36 до 78 лет (медиана 60 лет), больных доброкачественными заболеваниями – от 20 до 79 лет (медиана 54 года). Восемьдесят девять больных раком эндометрия в момент исследования маркеров были в постменопаузе, 2 – в предменопаузе, у 2 менструальная функция была сохранена и еще у 1 пациентки установлена аменорея. В соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров (The International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) у 72 больных раком эндометрия была Ia, у 11 – Ib, у 5 – IIa стадия заболевания; остальные стадии (карцинома *in situ*, IIIa–с, IV) были представлены

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Муштенко Светлана Владимировна – аспирант, кафедра онкологии²

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, руководитель отделения гинекологии³

Ермилова Валерия Дмитриевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел патологической анатомии опухолей человека¹

Левченко Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения онкогинекологии¹

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории биохимии¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

³ ФГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Российская Федерация

**Таблица 1.** Содержание (нг/мл) матричных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия и группы контроля

| Обследованные группы | n | ММП-2 | ММП-7 | ММП-9 | ТИМП-1 | ТИМП-2 |
|--|----|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Больные раком эндометрия (группа 1) | 94 | 466 353–670 | 5,5 4,2–7,2 | 760 573–1001 | 239 211–268 | 96,9 55,3–1231 |
| Больные доброкачественными заболеваниями эндометрия (группа 2) | 53 | 405 325–544 | 5,7 4,5–7,0 | 941 737–1138 | 278 244–307 | 73,2 62,8–91,1 |
| Контроль (К) | 71 | 573 437–815 | 2,1* 1,7–2,7 | 976** 757–1271 | 296# 232–332 | 60,7## 42,2–106 |
| <i>p</i> (тест Краскела – Уоллиса) | | 0,0005 | 0,0001 | 0,0006 | 0,017 | 0,025 |
| <i>p</i> (тест Манна – Уитни) | | $P_{2-к} < 0,001$ $P_{1-к} < 0,05$ | $P_{1-к} P_{2-к} < 0,001$ | $P_{1-к} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,05$ | $P_{1-к} P_{1-2} < 0,05$ | $P_{1-2} < 0,05$ |

ММП – матричная металлопротеиназа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор 1-го типа, ТИМП-2 – тканевой ингибитор 2-го типа, n – количество пациентов

Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей

* В группу контроля вошли 52 женщины

** В группу контроля вошли 66 женщин

В группу контроля вошли 42 женщины

В группу контроля вошли 18 женщин

единичными наблюдениями. У всех пациенток клинический диагноз подтвержден данными гистологического исследования. В группу контроля были включены 77 практически здоровых женщин в возрасте от 19 до 75 лет (медиана 46 лет).

Концентрацию исследуемых белков в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Total MMP-2 Immunoassay, Human MMP-7 Immunoassay, Human MMP-9 Immunoassay, Human TIMP-1 Immunoassay, Human TIMP-2 Immunoassay (Quantikine, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Концентрацию всех маркеров выражали в нанogramмах на 1 мл сыворотки крови (нг/мл).

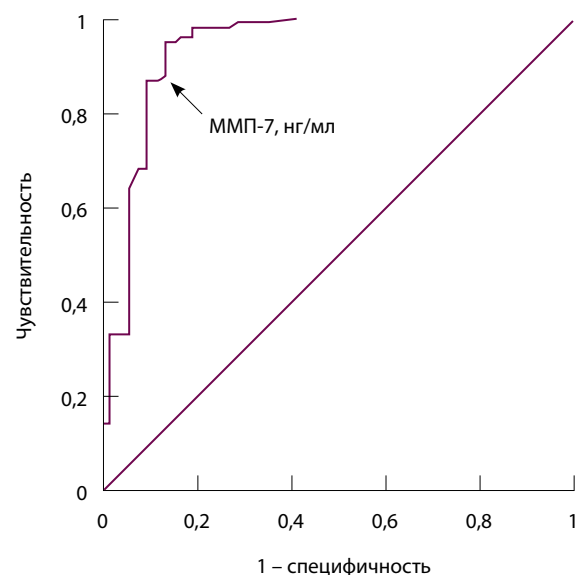
Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Различия считали

значимыми при $p < 0,05$. Во всех таблицах представлены показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Результаты и обсуждение

Содержание ММП-7 и ТИМП-2 в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия было статистически значимо повышено, а содержание ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 снижено по сравнению с контролем (табл. 1). Наиболее выраженное увеличение обнаружено для ММП-7: в 2,6 раза по сравнению с контролем у больных раком и в 2,7 раза у пациенток с доброкачественными изменениями эндометрия. При построении ROC-кривой определен пороговый уровень ММП-7 (3,5 нг/мл) с хорошим соотношением чувствительности и специфичности выявления рака эндометрия (рисунок): соответственно 88 и 87%. Однако ни этот, ни какой-либо другой пороговый уровень не позволяет проводить дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными поражениями эндометрия. Чувствительность выявления доброкачественных заболеваний при пороговом уровне ММП-7, равном 3,5 нг/мл, составляет 93%.

Уровень ТИМП-2 в сыворотке крови больных раком был повышен всего в 1,6 раза, у пациенток с доброкачественными заболеваниями – в 1,2 раза по сравнению с контролем. Вместе с тем только для этого показателя выявлено



ROC-кривая для оценки диагностических характеристик ММП-7 в сыворотке крови при сравнении группы больных раком эндометрия и группы контроля



Таблица 2. Содержание (нг/мл) матричных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных различными доброкачественными заболеваниями эндометрия

| Заболевание | n | ММП-2 | ММП-7 | ММП-9 | ТИМП-1 | ТИМП-2 |
|-------------------------|----|----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Полип | 28 | 426 322–602 | 6,1 5,2–7,4 | 977 803–1103 | 279 256–308 | 71,6 62,8–88,5 |
| Гиперплазия | 19 | 409 311–534 | 5,7 4,1–7,0 | 833 682–1175 | 290 247–323 | 73,6 54,7–94,2 |
| Атипическая гиперплазия | 6 | 372 357–377 | 4,0 2,9–6,3 | 744 691–980 | 223 197–223 | 118 103–119 |

ММП – матричная металлопротеиназа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор 1-го типа, ТИМП-2 – тканевой ингибитор 2-го типа, n – количество пациентов

Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей

статистически значимое, но незначительное (в 1,3 раза; $p < 0,05$) увеличение у больных раком эндометрия по сравнению с пациентами с доброкачественными заболеваниями. Снижение уровней желатиназ и ТИМП-1 у больных раком эндометрия по сравнению с контролем также не превышало 1,2–1,3 раза, хотя уровни ММП-9 и ТИМП-1 у больных раком были статистически значимо, но незначительно ниже, чем у пациенток с доброкачественными заболеваниями эндометрия.

Нельзя не отметить, что мы обнаружили статистически значимое снижение уровней ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови больных раком эндометрия, несмотря на то, что в ряде публикаций описано увеличение экспрессии этих протеаз в ткани рака по сравнению с неизменным эндометрием [11, 16, 17]. На наш взгляд, это указывает на отсутствие четкой взаимосвязи между экспрессией и секрецией этих протеаз опухолевыми клетками и их уровнем в циркулирующей крови, который является результирующей различных процессов, происходящих в организме.

Среди женщин с доброкачественными заболеваниями эндометрия у 28 диагностированы полипы, у 19 обычная и у 6 атипическая гиперплазия. Статистически значимых различий сывороточных уровней исследованных маркеров между этими тремя подгруппами не выявлено (табл. 2). При этом у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия были самые низкие уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, а также ММП-7. В то же время уровень ТИМП-2 в сыворотке крови больных этой подгруппы был наиболее высоким.

Далее оценили взаимосвязь уровней изучаемых ММП и ТИМП в сыворотке крови с основными клинико-морфологическими

характеристиками рака эндометрия, в первую очередь с показателями его распространенности (табл. 3). Достоверных тенденций к увеличению или уменьшению уровней маркеров в зависимости от увеличения стадии заболевания по классификации FIGO не выявлено. Не обнаружено и достоверной взаимосвязи с показателями местной распространенности процесса – максимальным размером опухоли и глубиной ее инвазии в миометрий. Можно отметить только тенденцию к повышению уровня ММП-7 в сыворотке крови при увеличении глубины инвазии в миометрий. При опухолях, прорастающих весь миометрий, наблюдаются самые высокие показатели концентрации ММП-2, ТИМП-1 и ТИМП-2. В то же время у больных с отдаленными метастазами уровни ММП-7, ММП-9 и ТИМП-1 достоверно выше, чем у пациенток без метастазов.

По гистологическому строению большинство опухолей представляли собой умеренно (39) или высокодифференцированные (37) эндометриоидные аденокарциномы, у 11 пациенток диагностированы низкодифференцированные эндометриоидные аденокарциномы. Серозные и недифференцированные аденокарциномы были представлены единичными наблюдениями. Сывороточные концентрации большинства исследованных маркеров достоверно не зависели от степени дифференцировки эндометриоидного рака (табл. 4). Исключение составляет ММП-9, уровень которой был статистически значимо выше при низкодифференцированных опухолях, чем при умеренно и высокодифференцированных ($p < 0,05$). Можно отметить также тенденцию к снижению уровня ММП-2 при уменьшении степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы и высокий (120 нг/мл) уровень ТИМП-2 при низкодифференцированном раке.

Как уже было отмечено, лишь единичные публикации посвящены оценке содержания ММП и ТИМП в сыворотке крови больных раком эндометрия. Так, в работе [26] изучали уровень ММП-2 в сыворотке крови 30 больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки и распространенности опухоли. По данным этих авторов, уровень маркера при II–IV стадии был выше, чем при I, но не зависел ни от глубины инвазии опухоли в миометрий, ни от степени ее дифференцировки. М. Nonkavoori и соавт. [27] определили исходные (при постановке диагноза) уровни ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови 93 больных эндометриоидным раком, разделив

**Таблица 3.** Содержание (нг/мл) матричных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных раком эндометрия в зависимости от основных показателей распространенности опухоли

| Показатель распространенности | n | ММП-2 | ММП-7 | ММП-9 | ТИМП-1 | ТИМП-2 |
|--|----|--------------------|--------------------|------------------|----------------|-------------------|
| Стадия | | | | | | |
| Ia | 72 | 469 356–662 | 5,5 4,2–7,2 | 749 579–977 | 245 209–282 | 98,6 66,8–127 |
| Ib | 11 | 596 464–907 | 6,2 4,4–11,3 | 818 492–1054 | 225 208–256 | 57,2 48,3–118 |
| II | 5 | 369 263–453 | 4,9 3,4–5,4 | 676 549–1008 | 211 204–231 | 115 64,7–120 |
| III–IV | 5 | 361 268–572 | 7,1 5,0–13,4 | 1107 737–1320 | 246 227–253 | 55,3 54,6–107 |
| <i>p</i> | | $p_{Ib-II} < 0,05$ | $p_{Ib-II} < 0,05$ | Все $> 0,1$ | Все $> 0,1$ | Все $> 0,1$ |
| Максимальный размер опухоли, см | | | | | | |
| < 1,5 | 14 | 469 353–683 | 4,7 4,1–6,0 | 662 501–961 | 238 217–267 | 105 67,3–119 |
| 1,5–< 3 | 15 | 484 387–712 | 5,4 3,3–8,8 | 676 630–1008 | 211 166–232 | 101 80,1–134 |
| 3–< 3,5 | 11 | 469 334–607 | 5,7 4,5–7,2 | 779 585–993 | 227 177–291 | 49,0 37,2–93,1 |
| $\geq 3,5$ | 17 | 437 268–670 | 5,8 4,4–9,0 | 859 704–1320 | 259 221–286 | 112 98,3–139 |
| Инвазия в миометрий | | | | | | |
| карцинома <i>in situ</i> | 6 | 374 238–572 | 4,6 3,3–5,0 | 648 440–807 | 225 184–276 | 102 64,7–121 |
| без инвазии в миометрий | 12 | 504 374–647 | 5,8 4,4–7,4 | 676 461–850 | 259 224–262 | 59,2 46,3–112 |
| менее ½ миометрия | 52 | 469 344–661 | 5,1 4,2–6,8 | 794 591–1008 | 232 201–268 | 100 58,6–131 |
| более ½ миометрия | 21 | 464 359–670 | 6,2 5,4–9,0 | 859 652–1082 | 232 221–264 | 96,0 70,6–115 |
| весь миометрий | 3 | 761 387–1077 | 7,1 2,2–15,7 | 666 593–1488 | 360 215–840 | 159 34,7–147 |
| Отдаленные метастазы (M) | | | | | | |
| M ₀ | 85 | 479 353–674 | 5,4 4,2–7,1 | 748 527–987 | 235 208–268 | 97,8 57,2–121 |
| M+ | 9 | 398 361–469 | 7,1 5,6–13,4 | 1049 737–1320 | 259 227–348 | 70,6 54,6–112 |
| <i>p</i> | | $> 0,1$ | $< 0,05$ | $< 0,05$ | $< 0,01$ | $> 0,1$ |

ММП – матричная металлопротеиназа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор 1-го типа, ТИМП-2 – тканевой ингибитор 2-го типа, n – количество пациентов

Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей



Таблица 4. Содержание (нг/мл) матричных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки эндометриоидного рака

| Гистологическое строение | n | ММП-2 | ММП-7 | ММП-9 | ТИМП-1 | ТИМП-2 |
|---|----|----------------|----------------|---------------------------|----------------|------------------|
| Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (группа 1) | 37 | 505 359–674 | 5,6 4,4–7,6 | 750 527–967 | 261 211–291 | 94,9 49,0–118 |
| Умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (группа 2) | 39 | 459 360–638 | 5,6 4,2–7,2 | 712 515–994 | 232 198–264 | 97,8 60,1–121 |
| Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (группа 3) | 11 | 361 261–464 | 4,5 3,7–6,0 | 1009 737–1488 | 231 225–318 | 120 76,3–147 |
| <i>p</i> (тест Манна – Уитни) | | Все > 0,1 | Все > 0,1 | $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$ | Все > 0,1 | Все > 0,1 |

ММП – матричная металлопротеиназа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор 1-го типа, ТИМП-2 – тканевой ингибитор 2-го типа, n – количество пациентов

Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей

их на группы с высоким и низким риском рецидивирования на основе общепринятых прогностических факторов. Только высокий уровень ТИМП-1 (более 576 нг/мл) оказался фактором неблагоприятного прогноза в однофакторном, но не в многофакторном анализе. Нужно отметить, что в обоих исследованиях отсутствовали группы здорового и патологического (пациентки с доброкачественными изменениями эндометрия) контроля. Публикаций, посвященных исследованию уровня ММП-7 в сыворотке крови больных раком эндометрия, не обнаружено. По нашим данным, повышение уровня данного маркера в крови больных характерно для различных злокачественных новообразований [28].

Таким образом, в настоящее время вопрос о диагностическом и прогностическом значении определения уровней различных ММП и ТИМП в сыворотке крови больных раком эндометрия представляется спорным и требует дальнейшего изучения.

Заключение

При сравнительном исследовании содержания нескольких ММП и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком, полипами, гиперплазией эндометрия, а также здоровых доноров продемонстрировано значимое увеличение уровней ММП-7 и ТИМП-2 как при раке, так и при доброкачественных изменениях. Наиболее значительным по отношению к контролю было увеличение уровня ММП-7, однако сывороточные концентрации этого маркера были практически одинаковыми у больных

раком и доброкачественными заболеваниями. Уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, напротив, были снижены у пациенток с заболеваниями эндометрия по сравнению с контролем; уровни ММП-9 и ТИМП-1 были также ниже у больных раком, чем у больных полипами и гиперплазией эндометрия. Значимой взаимосвязи уровней исследованных маркеров с показателями распространенности, гистологическим строением и степенью дифференцировки рака эндометрия не обнаружено. Не выявлено также различий между содержанием маркеров в сыворотке крови пациенток с полипами и гиперплазией эндометрия различной степени тяжести. Таким образом, приходится констатировать, что исследованные нами ММП и ТИМП нельзя рассматривать в качестве потенциальных диагностических маркеров рака эндометрия. Тем не менее эти маркеры, в первую очередь ММП-7, могут быть полезны для мониторинга пациентов, прогноза заболевания и оценки чувствительности к таргетной терапии.

С фундаментальной точки зрения полученные результаты стали дополнительным подтверждением того, что увеличение экспрессии ММП-7, которая помимо разрушения компонентов внеклеточного матрикса участвует в процессинге некоторых биологически важных молекул клеточной поверхности и в отличие от других ММП синтезируется преимущественно опухолевыми клетками, является универсальным изменением в системе ММП-зависимого протеолиза, характерным для опухолей различного гистогенеза. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):103–20. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.09.017.
2. Wang FQ, So J, Reierstad S, Fishman DA. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer*. 2005;114(1):19–31.
3. Määttä M, Soini Y, Liakka A, Autio-Harminen H. Localization of MT1-MMP, TIMP-1, TIMP-2, and TIMP-3 messenger RNA in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. Enhanced expression by endometrial adenocarcinomas is associated with low differentiation. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(3):402–11.
4. Inoue Y, Abe K, Obata K, Yoshioka T, Ohmura G, Doh K, Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K. Immunohistochemical studies on matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and type-IV collagen in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23(2):139–45.
5. Iurlaro M, Loverro G, Vacca A, Cormio G, Ribatti D, Minischetti M, Ria R, Bruno M, Selvaggi L. Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 correlate with upgrading and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(9):793–801.
6. Moser PL, Hefler L, Tempfer C, Neunteufel W, Kieback DG, Gitsch G. Immunohistochemical detection of matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 2, and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP 2) in stage I and II endometrial cancer. *Anticancer Res*. 1999;19(3B):2365–7.
7. Ueno H, Yamashita K, Azumano I, Inoue M, Okada Y. Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human endometrial carcinomas. *Int J Cancer*. 1999;84(5):470–7.
8. Graesslin O, Cortez A, Fauvet R, Lorenzato M, Birembaut P, Daraï E. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study. *Ann Oncol*. 2006;17(4):637–45.
9. Tunuguntla R, Ripley D, Sang QX, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-3 and -4 in benign endometrium and endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):453–9.
10. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Immunohistochemical expression of MMP-2, MMP-9 and COX-2 in Stage IA malignant polyps of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(5):444–9.
11. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, Piura B, Sion-Vardy N. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(2):226–32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.004.
12. Weigel MT, Krämer J, Schem C, Wengers A, Alkatout I, Jonat W, Maass N, Mundhenke C. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):74–8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.040.
13. Aglund K, Rauvala M, Puistola U, Angström T, Turpeenniemi-Hujanen T, Zackrisson B, Stendahl U. Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer-MMP-9 correlates to the grade and the stage. *Gynecol Oncol*. 2004;94(3):699–704.
14. Honkavuori M, Talvensaaari-Mattila A, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T, Santala M. MMP-2 expression associates with CA 125 and clinical course in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):217–21.
15. Honkavuori-Toivola M, Santala M, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T, Talvensaaari-Mattila A. Combination of strong MMP-2 and weak TIMP-2 immunostainings is a significant prognostic factor in endometrial carcinoma. *Dis Markers*. 2013;35(4):261–6.
16. Talvensaaari-Mattila A, Santala M, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T. Prognostic value of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2005;25(6B):4101–5.
17. Yuan Y, Shen N, Yang SY, Zhao L, Guan YM. Extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase-2 overexpression is associated with loss of hormone receptor expression and poor prognosis in endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(1):342–8.
18. Di Nezza LA, Misajon A, Zhang J, Jobling T, Quinn MA, Ostör AG, Nie G, Lopata A, Salmons LA. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumor grade and invasion. *Cancer*. 2002;94(5):1466–75.
19. Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 2014;52(3):187–94. doi: 10.5603/FHC.2014.0022.
20. Karahan N, Güney M, Baspinar S, Oral B, Kapucuoglu N, Mungan T. Expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):184–8.
21. Puljiz M, Puljiz Z, Vucemilo T, Ramić S, Knezević F, Culo B, Alvir I, Tomica D, Danolić D. Prognostic significance of matrix metalloproteinases 2 and 9 in endometrial cancer. *Coll Antropol*. 2012;36(4):1367–72.
22. Pilka R, Norata GD, Domanski H, Andersson C, Hansson S, Eriksson P, Casslén B. Matrix metalloproteinase-26 (matrilysin-2) expression is high in endometrial hyperplasia and decreases with loss of histological differentiation in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94(3):661–70.
23. Obokata A, Watanabe J, Nishimura Y, Arai T, Kawaguchi M, Kuramoto H. Significance of matrix metalloproteinase-7 [correction of matrix metalloproteinase-2], -11 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Anticancer Res*. 2007;27(1A):95–105.
24. Yi YC, Chou PT, Chen LY, Kuo WH, Ho ES, Han CP, Yang SF. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):337–44. doi: 10.1515/CCLM.2010.082.
25. Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozero V, Sang QX. Identification and characterization of human endometase (Matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20540–4.
26. Adamiak A, Postawski K, Semczuk A, Rechnerberger T, Jakowicki JA. Prognostic value of serum MMP-2 level in uterine cancer affected women. *Ginekol Pol*. 2000;71(9):1198–201.
27. Honkavuori M, Talvensaaari-Mattila A, Puistola U, Turpeenniemi-Hujanen T, Santala M. High serum TIMP-1 is associated with adverse prognosis in endometrial carcinoma. *Anticancer Res*. 2008;28(5A):2715–9.
28. Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;5(5):16–27.



References

- Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):103–20. doi: 10.1016/j.bbam-cr.2009.09.017.
- Wang FQ, So J, Reierstad S, Fishman DA. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer*. 2005;114(1):19–31.
- Määttä M, Soini Y, Liakka A, Autio-Harminen H. Localization of MT1-MMP, TIMP-1, TIMP-2, and TIMP-3 messenger RNA in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. Enhanced expression by endometrial adenocarcinomas is associated with low differentiation. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(3):402–11.
- Inoue Y, Abe K, Obata K, Yoshioka T, Ohmura G, Doh K, Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K. Immunohistochemical studies on matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and type-IV collagen in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23(2):139–45.
- Iurlaro M, Loverro G, Vacca A, Cormio G, Ribatti D, Minischetti M, Ria R, Bruno M, Selvaggi L. Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 correlate with up-grading and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(9):793–801.
- Moser PL, Hefler L, Tempfer C, Neunteufel W, Kieback DG, Gitsch G. Immunohistochemical detection of matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 2, and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP 2) in stage I and II endometrial cancer. *Anticancer Res*. 1999;19(3B):2365–7.
- Ueno H, Yamashita K, Azumano I, Inoue M, Okada Y. Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human endometrial carcinomas. *Int J Cancer*. 1999;84(5):470–7.
- Graesslin O, Cortez A, Fauvet R, Lorenzato M, Birembaut P, Darai E. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study. *Ann Oncol*. 2006;17(4):637–45.
- Tunuguntla R, Ripley D, Sang QX, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-3 and -4 in benign endometrium and endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):453–9.
- Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Immunohistochemical expression of MMP-2, MMP-9 and COX-2 in Stage IA malignant polyps of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(5):444–9.
- Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, Piura B, Sion-Vardy N. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(2):226–32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.004.
- Weigel MT, Krämer J, Schem C, Wenners A, Alkatout I, Jonat W, Maass N, Mundhenke C. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):74–8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.040.
- Aglund K, Rauvala M, Puistola U, Angström T, Turpeenniemi-Hujanen T, Zackrisson B, Stendahl U. Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer-MMP-9 correlates to the grade and the stage. *Gynecol Oncol*. 2004;94(3):699–704.
- Honkavuori M, Talvensaaari-Mattila A, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T, Santala M. MMP-2 expression associates with CA 125 and clinical course in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):217–21.
- Honkavuori-Toivola M, Santala M, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T, Talvensaaari-Mattila A. Combination of strong MMP-2 and weak TIMP-2 immunostainings is a significant prognostic factor in endometrial carcinoma. *Dis Markers*. 2013;35(4):261–6.
- Talvensaaari-Mattila A, Santala M, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T. Prognostic value of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2005;25(6B):4101–5.
- Yuan Y, Shen N, Yang SY, Zhao L, Guan YM. Extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase-2 overexpression is associated with loss of hormone receptor expression and poor prognosis in endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(1):342–8.
- Di Nezza LA, Misajon A, Zhang J, Jobling T, Quinn MA, Ostör AG, Nie G, Lopata A, Salmons LA. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumor grade and invasion. *Cancer*. 2002;94(5):1466–75.
- Grybos A, Bar J. The relationships between the immunexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 2014;52(3):187–94. doi: 10.5603/FHC.2014.0022.
- Karahan N, Güney M, Baspinar S, Oral B, Kapucuoglu N, Mungan T. Expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):184–8.
- Puljiz M, Puljiz Z, Vucemilo T, Ramić S, Knezević F, Culo B, Alvir I, Tomica D, Danolić D. Prognostic significance of matrix metalloproteinases 2 and 9 in endometrial cancer. *Coll Antropol*. 2012;36(4):1367–72.
- Pilka R, Norata GD, Domanski H, Andersson C, Hansson S, Eriksson P, Casslén B. Matrix metalloproteinase-26 (matrilysin-2) expression is high in endometrial hyperplasia and decreases with loss of histological differentiation in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94(3):661–70.
- Obokata A, Watanabe J, Nishimura Y, Arai T, Kawaguchi M, Kuramoto H. Significance of matrix metalloproteinase-7 [correction of matrix metalloproteinase-2], -11 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Anticancer Res*. 2007;27(1A):95–105.
- Yi YC, Chou PT, Chen LY, Kuo WH, Ho ES, Han CP, Yang SF. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):337–44. doi: 10.1515/CCLM.2010.082.
- Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozzerov VE, Sang QX. Identification and characterization of human endometase (Matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20540–4.
- Adamiak A, Postawski K, Semczuk A, Rechnerberger T, Jakowicki JA. Prognostic value of serum MMP-2 level in uterine cancer affected women. *Ginek Pol*. 2000;71(9):1198–201.
- Honkavuori M, Talvensaaari-Mattila A, Puistola U, Turpeenniemi-Hujanen T, Santala M. High serum TIMP-1 is associated with adverse prognosis in endometrial carcinoma. *Anticancer Res*. 2008;28(5A):2715–9.
- Gershtein ES, Kushlinskii NE. Clinical Prospects of Tumor-Associated Proteases and Their Tissue Inhibitors Investigation in Oncologic Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(5):16–27. Russian.



Clinical prospects of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors study in blood serum of patients with endometrial cancer and benign endometrial lesions

Gershtein E.S.¹ • Mushtenko S.V.² • Kuznetsov R.E.³ •
Ermilova V.D.¹ • Levchenko N.Ye.¹ • Kushlinskii N.E.¹

Background: Despite comparatively favorable clinical course and satisfactory prognosis of endometrial cancer, the increase of its incidence observed in the last years both in this country and abroad requires the development of new approaches to early diagnostics, prognostic assessment and the choice of personalized postoperative management. Therefore, exploration of biological markers for fundamental tumor characteristics, such as invasion, metastasizing, proliferative activity, sensitivity to endogenous and exogenous regulators, are still on the agenda. The family of matrix metalloproteinases (MMPs) degrading the majority of extracellular matrix components and involved in all stages of tumor progression comprise a rich source of such markers. **Aim:** Comparative evaluation of MMP-2, 7, 9 and their type 1 and 2 tissue inhibitors (TIMP) levels in the serum of patients with endometrial cancer and benign endometrial disease and in healthy women, and the analysis of its associations with the main clinical and pathologic characteristics of cancer for evaluation of their potential diagnostic and prognostic value.

Materials and methods: Ninety four patients with endometrial cancer and 53 women with benign endometrial lesions (28 with polyps, 25 with various degree of hyperplasia) were enrolled into the study. The age of cancer patients was 36 to 78 (median 60) years, of those with benign lesions, 20 to 79 (median 54) years. The control group involved 77 practically healthy women aged 19 to 75 (median 46) years. The concentrations of the markers studied were measured by direct enzyme immunoassay (ELISA) kits (Quantikine, R&D Systems, USA). **Results:** A significant increase of MMP-7 and TIMP-2 levels was demonstrated both in cancer patients (median values 5.5 and 96.9 ng/ml, respectively) and in those with benign endometrial lesions (median values 5.7 and 73.2 ng/ml, respectively) as compared to the control (median

values 2.1 and 60.7 ng/ml, respectively). The ROC curve allowed to establish a cutoff level for MMP-7 (3.5 ng/ml) with good sensitivity/specificity ratio for endometrial cancer (88% and 87% respectively); however, it did not allow for differentiating between benign and malignant endometrial lesions. On the contrary, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 levels were 1.2-1.3-fold decreased in patients with cancer and benign endometrial diseases as compared to the control; MMP-9 and TIMP-1 levels in cancer patients were also lower than in those with endometrial polyps and hyperplasia. There were no significant associations between the levels of the markers studied and the indices of progression, histological type and grade of endometrial cancer. Also, no differences between the marker levels in serum of patients with polyps or various endometrial hyperplasias were identified. **Conclusion:** MMPs and TIMPs assessed in this study cannot be considered as potential diagnostic markers of endometrial cancer; however, they might be useful for disease monitoring, prognosis assessment and evaluation of sensitivity to targeted therapy.

Key words: matrix metalloproteinase 2, 7, 9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1, 2, serum, endometrial cancer, endometrial polyp, endometrial hyperplasia

For citation: Gershtein ES, Mushtenko SV, Kuznetsov RE, Ermilova VD, Levchenko NYe, Kushlinskii NE. Clinical prospects of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the serum of patients with endometrial cancer and benign endometrial disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):280–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-280-288

Received 28 April 2017; Accepted 18 May 2017

Gershtein Elena S. – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.

E-mail: esgershtein@gmail.com

Mushtenko Svetlana V. – Postgraduate Student, Chair of Oncology²

Kuznetsov Roman E. – MD, PhD, Head of Department of Gynecology³

Ermilova Valeriya D. – MD, PhD, Leading Researcher, Department of the Pathologic Anatomy of Human Tumors¹

Levchenko Natal'ya Ye. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Oncogynecology¹

Kushlinskii Nikolay E. – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

³ S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Public Health Department; 5 Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга

Гуревич Л.Е.¹ • Воронкова И.А.² • Марова Е.И.² • Рожинская Л.Я.² • Лапшина А.М.² • Бритвин Т.А.¹ • Комердус И.В.¹

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. патоморфологического отделения¹
✉ 125284, г. Москва, ул. Беговая, 6/2–12, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 22.
E-mail: larisgur@mail.ru

Воронкова Ия Александровна – канд. мед. наук, врач центра патологии околощитовидных желез²

Марова Евгения Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий²

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии²

Лапшина Анастасия Михайловна – канд. мед. наук, врач отдела фундаментальной патоморфологии²

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии¹

Комердус Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Адrenокортикотропный гормон-эктопический синдром Кушинга (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортицизма, вызванный эктопической продукцией адrenокортикотропного гормона и/или его предшественников нейроэндокринными опухолями (НЭО) различной локализации – карциноидами легких и вилочковой железы, реже НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомами, мелко-клеточным раком легких, а также некоторыми другими типами опухолей. Широкий спектр опухолей с АКТГ-ЭС определяет сложность их диагностики и лечения. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили операционные и диагностические биопсии от 60 пациентов, у которых были выявлены опухоли с АКТГ-ЭС: 36 (60%) составили карциноиды бронхолегочной локализации, 10 (16,7%) – тимуса, 5 (8,3%) – НЭО поджелудочной железы, 3 (5%) – медуллярный рак щитовидной железы, 3 (5%) – НЭО с неизвестной первичной локализацией, по 1 (1,7%) случаю – НЭО аппендикса, слепой кишки и феохромоцитомы. Женщин было 38, мужчин 22 (1,72:1), средний возраст пациентов – 39 ± 14 (от 16 до 77) лет. Проводился анализ клинических данных, морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухолей. **Результаты.** Типичные карциноиды (ТК) легких (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, 2015) составили 77,8% (28 из 36) опухолей бронхолегочной локализации. Как атипичные карциноиды (АТК) были классифицированы 22,2% (8 из 36) опухолей бронхолегочной локализации и все (100%, n = 10) опухоли тимуса. Четыре НЭО поджелудочной железы были отнесены к Grade 2 (G2), 1 – к G3; случай НЭО слепой кишки – к G1, аппендикса – к G2. В настоящее время 29 (48%) пациентов живы без рецидива (средний возраст 39 ± 13,5 года); у 22 (37%) возникли рецидивы (средний возраст 35 ± 13 лет).

Летальные исходы заболевания мы наблюдали в 15 (25%) случаях, вне зависимости от возраста пациентов. В 4 случаях историю заболевания проследить не удалось. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с ТК легкого составила 85,7% (24 из 28), с АТК – 25% (2 из 8), с АТК тимуса и медуллярным раком щитовидной железы – 0%. Летальность при ТК легких за весь срок наблюдения была 3,6% (1 из 28), при АТК – 12,5% (1 из 8), при АТК тимуса и при медуллярном раке щитовидной железы – 62,5 и 100% соответственно. Пациенты с НЭО слепой кишки, аппендикса и феохромоцитомой живы без прогрессирования в течение 4, 5 и 6 лет соответственно. Самая низкая пятилетняя выживаемость пациентов с АКТГ-ЭС наблюдалась при медуллярном раке щитовидной железы, НЭО поджелудочной железы и карциноидах тимуса – в 100% (3 из 3), 75% (3 из 4) и 62,5% (5 из 8) случаев соответственно. **Заключение.** Наиболее неблагоприятным фактором прогноза при АКТГ-ЭС является локализация опухолей в тимусе, поджелудочной и щитовидной железе, что указывает на необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с этим синдромом.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром Кушинга, нейроэндокринные опухоли, факторы прогноза, выживаемость

Для цитирования: Гуревич ЛЕ, Воронкова ИА, Марова ЕИ, Рожинская ЛЯ, Лапшина АМ, Бритвин ТА, Комердус ИВ. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):289–301. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301

Поступила 16.04.2017;
принята к публикации 27.04.2017

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



Нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в любых органах, где в норме имеются нейроэндокринные клетки: в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте, легких, тимусе, почках, яичниках, простате, молочной и щитовидной железах, коже. Несмотря на то что НЭО относят к редким заболеваниям, в последние годы во всем мире отмечено значительное увеличение количества пациентов с этой патологией: в 1973 г. фиксировали 1,09 случая на 100 тыс. населения, а к 2004 г. показатель возрос до 5,25–7,67 согласно разным базам данных [1–3]. Нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации представляют собой целый спектр опухолей, составляющих 20–25% всех случаев рака легкого. В соответствии с последней классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015) (табл. 1) [4] нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации делят на четыре основные группы, существенно отличающиеся друг от друга по степени злокачественности, прогнозу и подходам к терапии: высокодифференцированные опухоли – типичный и атипичный карциноиды (ТК и АТК) и низкодифференцированные опухоли – мелкоклеточная и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома/рак (НЭК). Только около 5% НЭО бронхолегочной локализации дают гиперфункциональные гормональные синдромы – карциноидный, акромегалии, синдром Кушинга, все остальные растут бессимптомно [5].

Высокодифференцированные НЭО бронхолегочной локализации (ТК и АТК) в европейских странах и США долгое время встречались с частотой 0,2–2 случая на 100 тыс. населения в год, но за последние 30 лет регистрируется ежегодный прирост в 6%, чему пока нет объективного объяснения [5, 6]. На долю ТК приходится до 2% злокачественных новообразований легкого. Они относятся к опухолям низкой степени злокачественности, по своим морфологическим характеристикам аналогичны высокодифференцированным НЭО других локализаций и характеризуются медленным ростом, низкой пролиферативной

активностью и отсутствием некрозов. АТК составляют до 0,2% всех опухолей легких, обладают более выраженным по сравнению с ТК инвазивным потенциалом, повышенной пролиферативной активностью, в них могут встречаться немногочисленные некрозы. После радикальной резекции карциноидов легких могут быть достигнуты хорошие отдаленные результаты. Пятилетняя выживаемость для ТК составляет 88%, для АТК – 50%, для крупноклеточной НЭК – от 15 до 57%, для мелкоклеточной НЭК – всего 5% и ниже [5, 7]. При ТК метастазы в регионарные лимфатические узлы выявляются в 10–15% случаев, отдаленные метастазы (чаще всего в печень и кости) – в 3–5%, при АТК – в 60 и 20% случаев соответственно. При наличии метастазов 5-летняя выживаемость пациентов с карциноидами легкого заметно снижается – до 14–25%.

Нейроэндокринные опухоли могут секретировать широкий спектр гормонов и биологически активных веществ, в том числе адренокортикотропный гормон (АКТГ) и АКТГ-подобные пептиды. АКТГ-эктопический синдром Кушинга (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортицизма, вызванный эктопической продукцией АКТГ и/или его предшественников, которые могут продуцировать НЭО различной локализации. Слабо функционирующие АКТГ-секретирующие НЭО могут долго расти, не давая явной симптоматики, АКТГ-ЭС порой проявляется на поздних стадиях роста, когда опухоль достигает большого размера и/или дает метастазы. Нейроэндокринная опухоль с АКТГ-ЭС впервые была описана в 1928 г., когда W.H. Brown опубликовал в журнале *Lancet* клиническое наблюдение пациентки с овсяноклеточным раком легкого [8]. Наиболее часто источником гиперсекреции АКТГ при НЭО становятся карциноиды легких (25–46%) и опухоли вилочковой железы (5–16%) [9–13]. Реже причиной АКТГ-ЭС выступают НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта [14–20], медулярный рак щитовидной железы [20–22], феохромоцитомы, мелкоклеточный рак легких (18–20%) [10, 23–25]. В редких случаях АКТГ-ЭС возникает

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных опухолей легкого и тимуса Всемирной организации здравоохранения, 2015 [4]

| Критерий | Типичный карциноид | Атипичный карциноид | Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома | Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома |
|--------------|--------------------|---------------------|--|---|
| Митозы | 0–1 | 2–10 | > 10 (в среднем 70) | > 10 (в среднем 80) |
| Некрозы | нет | нет/фокальные | да | да |
| Индекс Ki-67 | < 5% | < 20% | 40–80% | 50–100% |



при мезотелиомах, опухолях околоушных желез, раке пищевода, желудка, кишечника, молочной железы, яичников, матки, предстательной железы [25–28]. Приведенные данные демонстрируют разнообразие опухолей с эктопической продукцией АКТГ и свидетельствуют о сложности диагностического поиска и их лечения.

Сегодня в диагностике и лечении пациентов с АКТГ-секретирующими НЭО участвуют врачи многих специальностей, что указывает на необходимость применения мультидисциплинарного подхода к этой проблеме. Несмотря на сравнительную распространенность НЭО бронхолегочной локализации, многие аспекты, определяющие особенности клинического течения и прогноз, еще не достаточно хорошо изучены.

Материал и методы

Материалом исследования послужили операционные и диагностические биопсии от 60 пациентов с НЭО различной локализации с АКТГ-ЭС, которые с 2000 по 2017 г. наблюдались в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (несколько пациентов были из других лечебных учреждений Российской Федерации). У 36 (60%) пациентов были выявлены карциномы бронхолегочной локализации, у 10 (16,7%) – тимуса, у 5 (8,3%) – НЭО поджелудочной железы, у 3 (5%) – медуллярный рак щитовидной железы, еще у 3 (5%) – НЭО с неизвестной первичной локализацией, по 1 (1,7%) пациенту было с НЭО аппендикса, слепой кишки и феохромоцитомой.

Морфологический анализ тканевых образцов включал гистологический и иммуногистохимический (ИГХ) методы исследования. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином. Для ИГХ исследования серийные срезы толщиной 3–5 мкм наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием и затем реакцию проводили с использованием автоматических систем с соответствующими реагентами (автостейнеров) Ventana Benech Ultra (Roche) или Bond MAX (Leica) по стандартным протоколам, а в отдельных случаях (при малом объеме материала диагностических биопсий) ручным методом. Для ИГХ исследования применяли антитела к общим маркерам нейроэндокринной дифференцировки – хромогранину А, синаптофизину, CD56, к гормонам – АКТГ, серотонину,

кальцитонину (Roche, Ventana), соматотропному гормону и пролактину (ДАКО, США), маркеру ядер пролиферирующих клеток – Ki-67 (клон MIB-1, ДАКО, США).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 12. Описание количественных данных представлено в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (S), медианы (Me), моды (Mo) и квартилей (25- и 75-й процентиля, Q25–75). Представление качественных признаков выполнено в виде долей. Сравнительный анализ двух независимых групп проведен по количественному признаку с помощью критерия Манна – Уитни, по качественному признаку с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты

АКТГ-ЭС чаще встречался в наиболее трудоспособном возрасте: средний возраст пациентов составил 39 ± 14 (минимум 16; максимум 77; Q25; 75 [28; 50]) лет. Женщин было 38, мужчин – 22 (в соотношении 1,72:1).

При обследовании пациентов с АКТГ-ЭС оказалось, что клиническая картина гиперкортицизма в редких случаях (1,7%; 1 пациент из 60) может сочетаться с карциноидным синдромом, как это имело место в случае НЭО слепой кишки, или (1,7%; 1 пациент из 60) иметь циклическое течение в случае карциноида аппендикса. В клинической картине АКТГ-ЭС основными симптомами были артериальная гипертензия (93,6%; 44/47), мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей (83%; 39/47), гиперпигментация (81%; 38/47), увеличение массы тела (79%; 37/47), остеопения и остеопороз (68%; 32/47), стрии (64%; 30/47), сахарный диабет (62%; 29/47), нарушение иммунитета (47%; 22/47) и стероидный остеопороз с переломами (47%; 22/47) [29].

У всех пациентов, вошедших в группу исследования, наблюдалось нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола. Уровень свободного кортизола в моче был определен только у 38 пациентов, и медиана его показателей превышала верхнюю границу нормы в 6 раз. Длительность заболевания с момента появления первых признаков до постановки диагноза составила от 3 месяцев до 1–5 лет (Me 24 месяца, Mo 12 месяцев). От установления диагноза до определения первичного очага гиперсекреции АКТГ в среднем проходило 4 года. В 55 случаях пациенты находились под наблюдением от нескольких месяцев до 10 лет, в 4 случаях дальнейшую судьбу пациентов проследить не

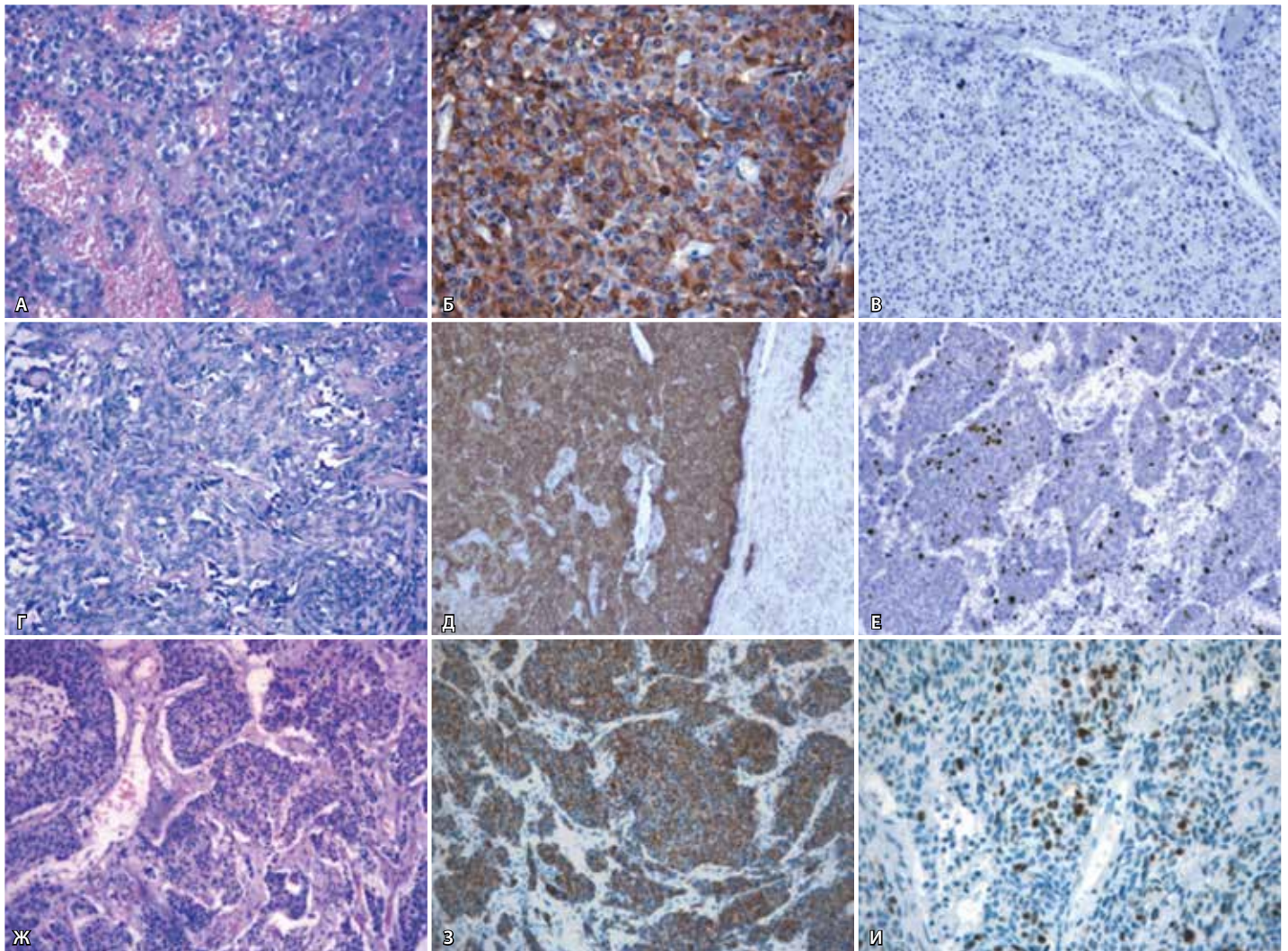


Рис. 1. Типичный карциноид легкого (**А, Б, В**). Атипичный карциноид легкого (**Г, Д, Е**). Атипичный карциноид тимуса (**Ж, З, И**). Структуры трабекулярно-железистого строения (**А, Г**), мелкие клетки с гиперхромными ядрами, центральные некрозы в атипичном карциноиде тимуса (**Ж**). Окраска гематоксилином и эозином (**А** × 250, **Г** × 250, **Ж** × 250). Иммуногистохимическая реакция с адренокортикотропным гормоном (**Б** × 250, **Д** × 250, **З** × 250) и с Ki-67 (**В** × 125, **Е** × 250, **И** × 250)

Таблица 2. Опухоли с АКТГ-эктопированным синдромом*

| Вид НЭО | Соотношение женщин / мужчин | Средний возраст, годы | Метастазы | Рецидив | Летальный исход | Ki-67 |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------|---------|-----------------|---|
| ТК легкого (n = 28) | 15/13 | 38 ± 15 | 1/28 | 3/28 | 1/28 | 1,4 ± 1,3 Me = 0,8; (min 0; max 5); Q25;75 [0,5; 2,5] |
| АТК легкого (n = 8) | 4/4 | 36 ± 10 | 2/8 | 6/8 | 1/8 | 14,5 ± 6,2 Me = 13; (min 8,3; max 28); Q25; 75 [10,5; 16,2] |
| Карциноиды тимуса (n = 10) | 9/1 | 38 ± 12,5 | 5/6 | 7/8 | 5/8 | 16,9 ± 7,4 Me = 15,5; (min 10; max 33,5); Q25;75 [12; 18,25] |
| НЭО поджелудочной железы (n = 5) | 5/0 | 46 ± 13 | 4/4 | 4/4 | 3/4 | – |

НЭО – нейроэндокринная опухоль, ТК – типичный карциноид, АТК – атипичный карциноид

* В таблице приведены наиболее многочисленные по числу наблюдений группы

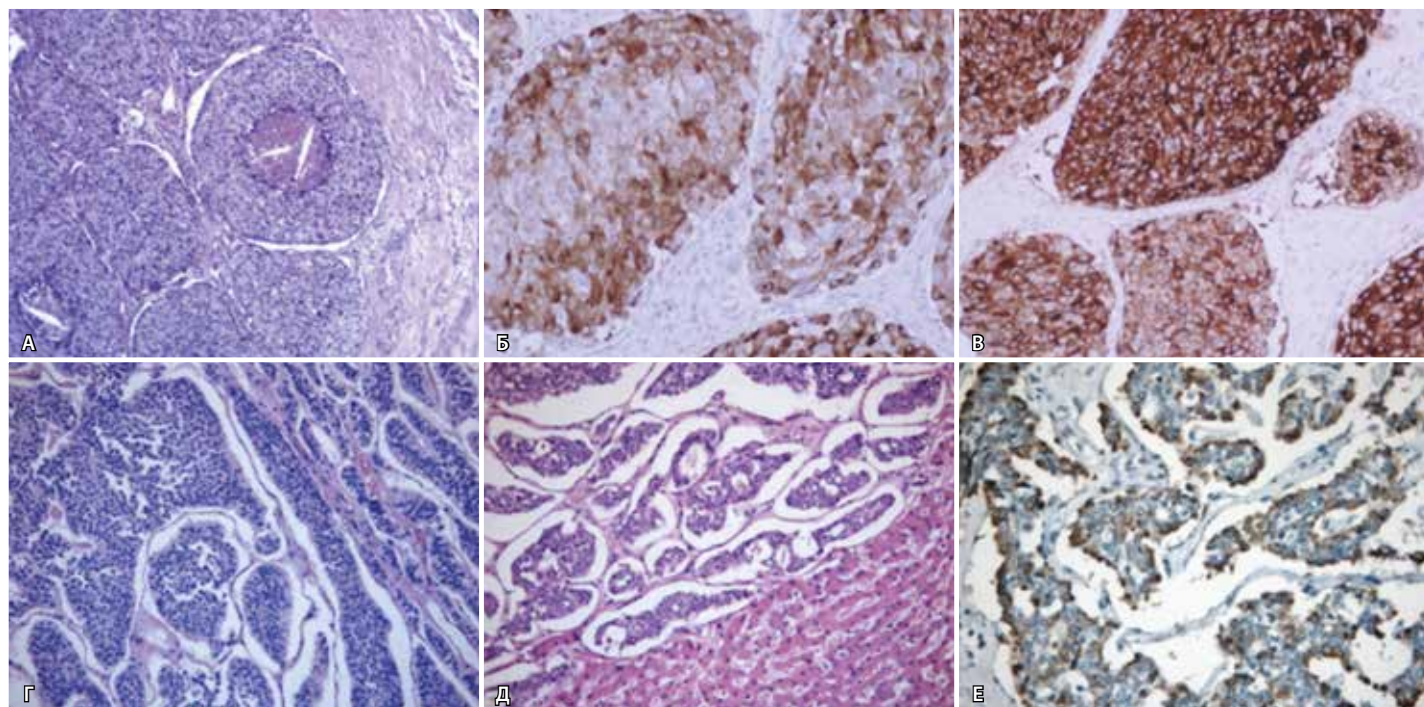


Рис. 2. Медуллярная карцинома щитовидной железы: комплексы солидного строения, центральный некроз (А, окраска гематоксилином и эозином, $\times 125$); экспрессия в клетках опухоли кальцитонина (Б, иммуногистохимическая реакция, $\times 400$) и адrenoкортикотропного гормона (АКТГ) (В, иммуногистохимическая реакция, $\times 400$). Нейроэндокринная АКТГ-секретирующая опухоль поджелудочной железы: комплексы солидно-альвеолярного строения из мономорфных мелких клеток (Г, окраска гематоксилином и эозином, $\times 125$), метастаз опухоли в печень (Д, окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$), экспрессия АКТГ в клетках опухоли (Е, иммуногистохимическая реакция, $\times 400$)

удалось. У 22 (39%) пациентов возникли рецидивы (средний возраст 35 ± 13 (минимум 16; максимум 62) лет; Q25; 75 [23; 40]). Летальные исходы заболевания мы наблюдали в 15 (25%) случаях, вне зависимости от возраста пациентов (средний возраст 40 ± 18 (минимум 16; максимум 77) лет; Q25; 75 [28; 56]). При этом у 5 пациентов смерть наступила в первые дни после операции (до 13 суток), как после удаления первичного очага и/или его метастатических отсеков, так и после двусторонней адреналэктомии (1 пациент). Рецидивы устанавливали на основании лабораторных данных (повышение уровня АКТГ и кортизола в крови) и/или визуализационных методов исследования.

Карциномы легких и тимуса с АКТГ-ЭС делили на группы в соответствии с классификацией ВОЗ, 2015 (см. табл. 1), а НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта – с классификацией ВОЗ, 2010.

Наиболее часто АКТГ-ЭС наблюдался при карциномах легких – в 60% (36 случаев), большинство из них – 28, что составило 77,8% всех карцином легких, с Ki-67 от 0 до 5% – были верифицированы в соответствии с классификацией ВОЗ как ТК (рис. 1 А–В), остальные 8 (22,2%),

с Ki-67 от 8,3 до 28% – как АТК (табл. 2) (рис. 1 Г–Е). Рецидивы заболевания возникали как при ТК, так и при АТК, причем длительность ремиссии была от 4 месяцев до 5 лет и более. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с ТК легкого составила 85,7% (24/28), с АТК – только 25% (2/8). Летальность при ТК за весь срок наблюдения была зафиксирована в 1 (3,6%) случае в раннем послеоперационном периоде, а при АТК – в 12,5% (1/8). Отдаленные метастазы выявлены у 1 (1/28, 3,6%) пациента с ТК (в лимфатические узлы и печень) и у 3 (3/8, 37,5%) с АТК (в 2 случаях в печень, в 1 – в лимфатические узлы).

В нашей выборке карциномы тимуса с АКТГ-ЭС по частоте встречаемости занимали второе место после карцином легких, что соответствует данным литературы. Всего было выявлено 10 карцином тимуса (16,7% всех НЭО с АКТГ-ЭС). Все они были отнесены к АТК (ВОЗ, 2015): Ki-67 от 10 до 33,5%, наличие немногочисленных зон некроза или их отсутствие (рис. 1 Ж–И). Период ремиссии АКТГ-ЭС после удаления первичного очага длился менее 2 лет. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с карциномами тимуса составила 0%, летальность от прогрессирования



заболевания за этот период достигала 62,5% (5 из 8 клинически прослеженных случаев). Метастазы в регионарные лимфатические узлы при локализации первичного очага в тимусе наблюдались у 4 пациентов, отдаленные метастазы – у 5 (в кости таза, шейные и грудные позвонки) [30].

Медуллярный рак щитовидной железы с АКТГ-ЭС был выявлен у 3 пациентов: 2 мужчин 16 и 18 лет и 1 женщины 40 лет. У всех пациентов было агрессивное течение заболевания с наличием метастазов в лимфатические узлы шеи (максимальное число – 14), кости скелета. Все пациенты погибли от прогрессирования заболевания в сроки 1–5 лет после установления диагноза АКТГ-ЭС. Во всех наблюдениях высокий уровень АКТГ сочетался с очень высоким уровнем кальцитонина. В клетках медуллярного рака щитовидной железы также отмечалась коэкспрессия АКТГ и кальцитонина (рис. 2 А–В).

НЭО пищеварительного тракта с АКТГ-ЭС были представлены НЭО поджелудочной железы, слепой кишки и аппендикса. НЭО поджелудочной железы выявлены в 5 случаях (все у женщин в возрасте 27–62 лет). Четыре опухоли в соответствии с классификацией опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (ВОЗ, 2010) отнесли к НЭО поджелудочной железы Grade 2 (рис. 2 Г–Е), 1 – к НЭК поджелудочной железы Grade 3. Четыре из 5 (80%) пациенток умерли от прогрессирования заболевания в сроки от нескольких месяцев до 5 лет, одна с метастазами в печень жива, но наблюдается менее 1 года. У пациентки с НЭК поджелудочной железы Grade 3 с АКТГ-ЭС, которая прожила 8 месяцев, болезнь быстро прогрессировала с развитием множественных, в том числе отдаленных метастазов (в печень, кости скелета, легкие). По 1 случаю НЭО с АКТГ-ЭС были выявлены в слепой кишке и аппендиксе. Клиническая картина НЭО аппендикса с АКТГ-ЭС с метастазами в регионарные лимфатические узлы у пациентки 24 лет характеризовалась циклическим течением гиперкортицизма [31]. В настоящее время у пациентки ремиссия, которая длится уже 6 лет. НЭО Grade 1 слепой кишки с АКТГ-ЭС и с метастазами в лимфатические узлы брыжейки, инвазией подвздошной кишки и жировой клетчатки была выявлена у пациентки 52 лет [14]. У пациенток с НЭО червеобразного отростка и слепой кишки после радикального хирургического лечения наблюдается ремиссия заболевания в течение 6 и 3,5 года соответственно.

Пациентка с феохромоцитомой и эктопической продукцией АКТГ в настоящее время жива

без рецидива заболевания и без выявленных метастазов.

Во всех 3 случаях НЭО с АКТГ-ЭС с неизвестной первичной локализацией диагноз был поставлен на основании гормонального исследования и диагностических тестов, подтверждающих эктопическую продукцию АКТГ. В 2 случаях пациентки умерли от прогрессирования заболевания, а в 3-м случае данные о дальнейшей судьбе пациентки отсутствуют.

Таким образом, самая низкая выживаемость пациентов с АКТГ-ЭС (до 5 лет) наблюдалась при медуллярном раке щитовидной железы, НЭО поджелудочной железы и карциноидах тимуса – в 100% (3 из 3), 75% (3 из 4) и 62,5% (5 из 8) случаев.

Анализ морфологических и иммунофенотипических особенностей НЭО с АКТГ-ЭС показал: все опухоли, независимо от локализации, имели типичное для своего типа строение – солидное, альвеолярное, трабекулярное или смешанное (см. рис. 1, 2). В большинстве исследованных опухолей встречались структуры разного гистологического строения. Высокодифференцированные ТК легкого отличались от АКТГ легкого и тимуса по наличию умеренного или выраженного клеточного и ядерного полиморфизма, участков некроза и митозов (см. рис. 2 А–В). В АКТГ чаще встречались участки различного гистологического строения и разной степени дифференцировки – мелкоклеточные, веретенчатые, крупноклеточные, из темных и светлых клеток, с инвазией окружающей паренхимы легкого.

Во всех случаях при ИГХ исследовании в клетках опухолей была выявлена экспрессия нейроэндокринных маркеров – синаптофизина, хромогранина А, CD56 и АКТГ. Экспрессия АКТГ в разных опухолях варьировала от интенсивной и диффузной во всех клетках опухоли (3+) до неравномерно выраженной и очаговой (0–3+). НЭО разной степени злокачественности различались и по пролиферативной активности клеток (индексу Ki-67). АКТГ-продуцирующие НЭО в большинстве случаев (76%) не только экспрессировали АКТГ, но обладали полигормональной активностью, секретировав как тропные гормоны гипофиза, так и кальцитонин. Отмечали сочетанную экспрессию АКТГ и соматотропного гормона (62%; 18/29), АКТГ и кальцитонина (26,5%; 7/29), а также АКТГ, соматотропного гормона и пролактина (13,8%; 4/29) [29]. Во всех случаях медуллярного рака щитовидной железы наблюдалась коэкспрессия АКТГ и кальцитонина. Карциноид слепой кишки был образован из двух разных компонентов, клетки



каждого из которых экспрессировали или серотонин, или АКТГ.

Следует подчеркнуть, что важнейшим параметром, определяющим выживаемость и прогноз пациентов с НЭО, в том числе с АКТГ-ЭС, является митотическая и пролиферативная активность опухолевых клеток [32, 33]. Как уже говорилось выше, ТК и АТК бронхолегочной локализации и тимуса классифицировали в соответствии с определением индекса пролиферации опухолевых клеток – Ki-67 (см. табл. 2). Самые низкие значения среднего индекса Ki-67 были определены в ТК легкого – $1,4 \pm 1,3$ (0–5), в АТК легкого и тимуса он составил $14,5 \pm 6,2$ (8,3–28) и $16,9 \pm 7,4$ (10–33,5) соответственно. Для НЭО поджелудочной железы в 3 случаях, где этот индекс определялся, он был равен 4, 20 и 30%. В 3 наблюдениях медуллярного рака щитовидной железы индекс Ki-67 был равен 5, 22 и 23%, в НЭО слепой кишки и аппендикса – 0 и 18,5%, а в феохромоцитоме – 4%.

Обсуждение

Хорошо известно, что самой частой причиной АКТГ-ЭС становятся карциномы бронхолегочной локализации, а опухоли других локализаций встречаются значительно реже [12]. Объективная статистика о частоте встречаемости АКТГ-ЭС отсутствует, а те данные, которые приводятся, варьируют в широких пределах. Так, в ряде исследований было показано, что из 44, 90 и 106 исследованных случаев опухолей с АКТГ-ЭС карциномы легкого составили 25–38,9%, карциномы тимуса – 4,5–5,6%, НЭО поджелудочной железы – 1,1–6,8%, медуллярный рак щитовидной железы – 2,2–2,3%, феохромоцитомы – 2,3–5,6%, НЭО желудочно-кишечного тракта – до 1%, а опухоли без установленной первичной локализации – 18,9% [9, 26, 27]. Клиническая симптоматика АКТГ-ЭС может возникнуть и при росте опухолей других типов, таких как мезотелиома, рак желудка и яичников, что еще больше усложняет диагностический поиск [11].

Пациенты с АКТГ-ЭС – люди трудоспособного возраста, среди которых есть совсем молодые и дети. В нашем исследовании средний возраст пациентов составил 39 ± 14 (16–77) лет, что согласуется с данными других исследователей: $37,6 \pm 14,8$ (8–72) года и $45,9 \pm 15,3$ (15–80) года [26, 27]. Однако по соотношению полов наши данные различаются: так, в процитированных выше исследованиях разницы в соотношении полов выявлено не было (1:1 и 1,1:1), а среди наших пациентов женщин было почти вдвое больше, чем мужчин (1,72:1).

От момента манифестации АКТГ-ЭС до установления верного диагноза часто проходит не один год, при этом иногда пациентам по жизненным показаниям проводится одно- или двусторонняя адреналэктомия [34–36]. Причиной поздней диагностики может быть объективная сложность визуализации небольших образований легкого, особенно при их редкой локализации – в щитовидной железе, пищеварительном тракте, надпочечниках и других органах, где их диагностика особенно трудна [23].

Стадия заболевания, локализация первичной опухоли, гистологический вариант, возраст, пол, время до постановки диагноза считаются важными прогностическими факторами. Однако у больных с АКТГ-ЭС наибольшее значение для прогноза клинического течения заболевания имеет локализация первичной опухоли. Именно поэтому очень важно как можно раньше обнаружить и удалить опухоль с АКТГ-ЭС.

По данным К. Oberg и соавт., при ТК бронхолегочной локализации 5-летняя выживаемость составляет 80%, при АТК этой же локализации – 60%, при карциномах тимуса – от 0 до 50% [12]. I.C. Okereke и соавт. отметили более частое поражение лимфатических узлов при АТК легких – в 28% (7/25) случаев против 8% (8/96) случаев при ТК [37]. N.M. Neary и соавт. показали, что у 50% пациентов с карциномами тимуса в течение 20–36 месяцев после тимэктомии возникли рецидивы с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы, кости, паразитовидные железы, молочную железу [38]. В этой выборке пациентов с карциномами тимуса часто встречались молодые люди и дети (средний возраст 21 год, от 7 до 51 года), мужчин было вдвое больше, чем женщин [38]. Среди наших пациентов, напротив, значительно преобладали женщины (9:1) и средний возраст был существенно выше – $38 \pm 12,5$ года. Поскольку при локализации НЭО с АКТГ-ЭС в тимусе прогноз плохой, в лечении таких пациентов, очевидно, следует использовать более активную тактику, чем при опухолях легких, включающую химио- и лучевую терапию.

В настоящей работе по частоте встречаемости карциномы тимуса с АКТГ-ЭС занимали второе место после карцином легкого и составили 16,7%. Все они в соответствии с классификацией ВОЗ (2015) были отнесены к АТК. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с этой патологией была 0%, а летальность от прогрессирования заболевания за этот же период – 62,5%. У всех пациентов были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы



и отдаленные – в кости таза, шейные и грудные позвонки, кости скелета, поджелудочную железу, легкое, головной мозг, яичники, кожу [32].

НЭО с АКТГ-ЭС в легких и бронхах в большинстве случаев имеют более благоприятный прогноз течения заболевания с более длительным выживанием пациентов, чем при локализации опухолей в других органах [12, 37, 39]. Однако в последнее время накапливается все больше данных о том, что у 5–70% пациентов с карциномами легких через годы и даже десятилетия после удаления первичного очага могут возникать рецидивы и метастазы в регионарные лимфатические узлы, а в ряде случаев и отдаленные – в печень, кости, кожу, головной мозг, молочную железу и другие органы [39–42]. Такой большой разброс – от 5 до 70% – для потенциально злокачественных вариантов НЭО бронхолегочной локализации служит дополнительным аргументом, определяющим необходимость более точной их дифференциальной диагностики с выделением факторов повышенного риска, одним из которых может быть эктопическая продукция АКТГ. Реальное соотношение между ТК, АТК, мелкоклеточной и крупноклеточной НЭК легких остается спорным и не до конца изученным вопросом, особенно с учетом того, что новая классификация НЭО легких и тимуса изменила границы градаций между ТК и АТК, а также расширила категорию АТК за счет включения в нее части опухолей, которые раньше относились к крупноклеточной НЭК. Мы проанализировали 152 НЭО бронхолегочной локализации, и их распределение между ТК, АТК, мелкоклеточной и крупноклеточной НЭК легких согласно классификации ВОЗ (2015) составило 32, 21, 39, 8% соответственно [43].

НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС встречаются редко (однако по некоторым данным они могут составлять до 15% всех случаев этой патологии), преимущественно наблюдаются у женщин (64%), часто достигают больших размеров и дают метастазы в печень, практически не отвечают на терапию и имеют плохой прогноз. R. Maragliano и соавт. [18] проанализировали 10 собственных наблюдений НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС и 139 случаев, описанных в литературе к 2015 г. Авторы показали, что, хотя большинство НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС были высокодифференцированными опухолями (Grade 1, 2), 5-летняя выживаемость составила только 35%. Для сравнения: у пациентов с инсулиномами, гастриномами, соматостатиномами и нефункционирующими опухолями поджелудочной железы 5-летняя выживаемость

была 97, 72, 75,2 и 80% соответственно. Такую низкую выживаемость пациентов с НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС можно объяснить тем, что ярко выраженная клиническая симптоматика возникает только на поздних стадиях опухолевого роста, когда уже имеются метастазы в печень [11, 15, 23, 44, 45].

Опубликовано относительно небольшое количество работ, в которых отражены особенности клинического течения АКТГ-ЭС при медулярном раке щитовидной железы, но все наблюдения характеризовались неблагоприятным клиническим прогнозом [20–22, 46]. У всех наших пациентов с медулярным раком щитовидной железы с эктопической продукцией АКТГ было крайне агрессивное течение заболевания, все они погибли от прогрессирования болезни в течение 1–5 лет. Двое больных были молодыми людьми в возрасте 16 и 17 лет, что позволяет высказать гипотезу о наличии у них не диагностированного при жизни наследственного заболевания – синдрома множественной эндокринной неоплазии 2Б типа (синдром Горлина), для которого типичен летальный исход от прогрессирования медулярного рака щитовидной железы в возрасте до 20 лет.

Причиной АКТГ-ЭС могут стать и опухоли надпочечников – феохромоцитомы. Им свойственно сравнительно благоприятное клиническое течение [10, 23–25, 47].

В литературе приводятся немногочисленные случаи НЭО желудочно-кишечного тракта с АКТГ-ЭС с локализацией опухолей в желудке, двенадцатиперстной, подвздошной, ободочной и слепой кишке, аппендиксе [7, 14, 16, 19, 20, 31, 48]. Чтобы определить прогноз для таких редких вариантов опухолей, как НЭО желудочно-кишечного тракта, продуцирующие АКТГ, необходимо проанализировать более репрезентативные по числу наблюдений группы. Два наблюдения, которые представлены в нашей работе, отличались менее агрессивным клиническим течением, чем при локализации опухолей в тимусе, щитовидной и поджелудочной железе. Что касается циклического течения АКТГ-ЭС, которое отмечалось у пациентки с карциноидом червеобразного отростка [31], в литературе описано 65 случаев циклического течения АКТГ-ЭС, из которых 26% составили опухоли легкого, в 1 случае с очень агрессивным клиническим течением (пациент прожил менее 1 года) [25, 49].

Молекулярно-генетические механизмы возникновения эктопической продукции АКТГ в опухолях разных типов еще недостаточно



исследованы. При изучении карциноидов тимуса с АКТГ-ЭС был выявлен дисбаланс генов на 10 хромосомах: умножения на 7p, 7q, 11q, 12q и 20q и утраты на 6q, 6p, 4q, 3p, 10q, 11q и 13q [50, 51], утрата гетерозиготности (ЛОН) хромосомы 1p [52], а также утрата на хромосоме 3, 9p21-peter, Y и умножение на хромосоме 19p [53]. Не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований генома этих опухолей – возможно, новые данные прольют свет на генетические аномалии, ответственные за возникновение АКТГ-ЭС, объяснят различие в тяжести течения заболевания в зависимости от локализации опухолей, а также смогут выявить клеточно-молекулярные мишени для разработки более эффективных схем терапии.

Несмотря на яркую клиническую картину и быстрое прогрессирование симптомов гиперкортицизма, определение источника повышенной секреции АКТГ часто оказывается сложной диагностической проблемой, которая включает анализ клинических данных, инструментальные, биохимические и морфологические методы исследования. В первую очередь это связано со сложностями топической диагностики, поскольку АКТГ-продуцирующие опухоли могут быть настолько малы, что выявить их доступными инструментальными методами бывает трудно. Основной метод лечения АКТГ-ЭС – хирургический. Метод и объем операции

зависит от локализации первичного очага, наличия инвазии окружающих тканей и метастазов. Возникновение метастазов НЭО в 93% случаев сопровождается повышением у пациентов уровня хромогранина А в сыворотке, что позволяет прогнозировать возникновение у них рецидива заболевания [40]. Причиной рецидива могут быть продолженный рост опухоли при нерадикально выполненной операции или появление метастазов. Именно поэтому пациентам с НЭО с АКТГ-ЭС рекомендуется динамическое наблюдение с регулярным определением уровня хромогранина А, АКТГ и кортизола в сыворотке.

Выводы

1. При локализации первичного очага в тимусе следует проводить более тщательный поиск возможных метастатических очагов и более частый мониторинг после удаления источника гиперсекреции АКТГ, принимая во внимание, что в данном исследовании в 100% случаев (95% доверительный интервал 72,25–100) наблюдалось метастатическое поражение при локализации НЭО в тимусе.
2. Наиболее неблагоприятным фактором прогноза при АКТГ-ЭС выступает локализация опухолей в тимусе, поджелудочной и щитовидной железе, что определяет необходимость использования дифференцированного подхода к лечению пациентов с этим синдромом. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10): 2655–64. doi: 10.1002/cncr.23883.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4): 934–59. doi: 10.1002/cncr.11105.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
5. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
6. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
7. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014;45(5):1045–56. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.001.
8. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022–3.
9. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934–40. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
10. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–23. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093.
11. Fazel P, Ganesa P, Mennel RG, Austin NA. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in carcinoid tumors. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(2):140–3.
12. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v220–2. doi: 10.1093/annonc/mdq191.
13. Марова ЕИ, Кокшарина НВ, Рожинская ЛЯ. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки. Проблемы эндо-



- кринологии. 2010;56(5):8–14. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl20105658-14>.
14. Кузнецов НС, Марова ЕИ, Ремизов ОВ, Латкина НВ, Воскобойников ВВ, Добрева ЕА, Крылов ВВ, Воронкова ИА. АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки. Клинический случай. Эндокринная хирургия. 2013;7(2): 39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/serg2013239-44>.
15. Гуревич ЛЕ, Бессмертная ВС, Бритвин ТА, Полякова ГА, Пантелеева ЕИ, Богатырев ОП, Самойлов МА. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (клиническое наблюдение). Анналы хирургии. 2010;(2):73–5.
16. Perakakis N, Laubner K, Keck T, Steffl D, Lausch M, Meyer PT, Burger D, Csanadi A, Seufert J. Ectopic ACTH-syndrome due to a neuroendocrine tumour of the appendix. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(9):525–9. doi: 10.1055/s-0031-1284368.
17. Dobnig H, Stepan V, Leb G, Wolf G, Buchfelder M, Krejs GJ. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J Intern Med*. 1996;239(4):365–9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.416763000.x.
18. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, Wachtel A, Uccella S, Vicari E, Milesi M, Davi MV, Scarpa A, Sessa F, Capella C, La Rosa S. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3): 374–82. doi: 10.1097/PAS.0000000000000340.
19. Uecker JM, Janzow MT. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am Surg*. 2005;71(5):445–6.
20. Singer J, Werner F, Koch CA, Bartels M, Aigner T, Lincke T, Fasshauer M, Paschke R. Ectopic Cushing's syndrome caused by a well differentiated ACTH-secreting neuroendocrine carcinoma of the ileum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):524–9. doi: 10.1055/s-0029-1243634.
21. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10): 4565–8. doi: 10.1210/jc.2002-021796.
22. Miehle K, Tannapfel A, Lamesch P, Borte G, Schenker E, Kluge R, Ott RA, Wiechmann V, Koch M, Kassahun W, Paschke R, Koch CA. Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8): 3731–6. doi: 10.1210/jc.2003-032164.
23. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):725–33. doi: 10.1530/eje.1.02278.
24. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955–62. doi: 10.1210/jc.2004-2527.
25. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Fradjese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2): 371–7. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
26. O'Brien T, Young WF Jr, Davila DG, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Vale W, van Heerden JA. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(5):460–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02359.x.
27. Amouzegar A, Ghanei A, Azizi F. Cushing's syndrome accompanied with adrenal and pancreatic mass: a case report. *Int J Endocrinol Metab*. 2008;(3):154–7.
28. Kasperlik-Zauska AA, Jeske W, Migdalska B. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from a primary ovarian carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(4):501–2.
29. Воронкова ИА. Нейроэндокринные опухоли негипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ: клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 158 с.
30. Комердус ИВ, Чеканова АВ, Древаль АВ. Клинический случай АКТГ-продуцирующей карциномы тимуса. *Русский медицинский журнал*. 2016;(1):25–8.
31. Воронкова ИА, Арапова СА, Марова ЕИ, Кузнецов НС, Абросимов АЮ, Рожинская ЛЯ. АКТГ-эктопический синдром циклического течения; нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(4):23–7.
32. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):273–84. doi: 10.1097/JTO.0000000000000092.
33. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1258–64. doi: 10.1038/modpathol.2012.81.
34. Ветшев ПС, Мельниченко ГА, Павлова МГ, Рыбин ВК, Полуниин ГВ, Гуревич ЛЕ. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2006;(9):63–5.
35. Павлова МГ, Харнас СС, Ипполитов ЛИ, Егоров АВ, Колода ДЕ, Полуниин ГВ, Зыкова ПГ, Янкин ПЛ, Гуревич ЛЕ, Волков РЮ, Рабинович ЭЗ. АКТГ-эктопированный синдром (клиническое наблюдение). *Клиницист*. 2008;(3):25–9.
36. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):807–17. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.004.
37. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:35. doi: 10.1186/s13019-016-0424-0.
38. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, Boyce AM, Schaub N, Kwong K, Stratakis CA, Moran CA, Giaccone G, Nieman LK. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus – experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2223–30. doi: 10.1210/jc.2011-3355.
39. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Oberg K, Skogseid B. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1383–91. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1012569909313>.
40. Калинин АП, Казанцева ИА, Бритвин ТА, Гуревич ЛЕ, Котова ИВ. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный бронхиальным карциноидом (клиническое наблюдение). *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(5): 48–50.
41. Бритвин ТА, Калинин АП. АКТГ-эктопированный синдром. *Клиническая медицина*. 2003;81(9):8–13.
42. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, Healy D, Rusch V, Huang J. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1156–62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.047.
43. Гуревич ЛЕ, Корсакова НА, Воронкова ИА, Казанцева ИА, Ашевская ВЕ, Титов АГ, Когония ЛМ, Мазурин ВС, Шабаров ВЛ. Прогностическое и дифференциально-диагностическое значение экспрессии цитокератинов 7 и 19 и тиреоидного фактора транскрипции-1 в нейроэндокринных опухолях легких разной степени злокачественности. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(5):613–23. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-613-623.
44. Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H, Matsuo Y, Sasaki K, Goto R, Ono K, Takaki Y, Honda Y, Iyama K, Kawashima J, Motoshima H, Tsuruzoe K, Miyamura N, Araki E. A case of ectopic adrenocorticotropin hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor with multiple liver



- metastases. *Endocr J*. 2010;57(3):229–36. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-179>.
45. Vaduganathan M, Nagarur A, Kerr DA, Lauter KB, Padmanabhan A, Raghavan S, Pallais JC, Fenves AZ. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(1):46–9.
46. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, Boudina M, Kontogeorgos G, Iakovou I, Efstratiou I, Patakiouta F, Vainas I. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens)*. 2008;7(3):259–62.
47. Марова ЕИ, Воронкова ИА, Лапшина АМ, Арапова СД, Кузнецов НС, Рожинская ЛЯ, Животов ВА, Жарков ОБ, Гуревич ЛЕ, Полякова ГА. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):46–52. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/omet2015346-52>.
48. Tsuchiya K, Minami I, Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Nemoto T, Mae S, Kasuga T, Osamura RY, Oki Y, Hirata Y. Malignant gastric carcinoma causing ectopic ACTH syndrome: discrepancy of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assays. *Endocr J*. 2005;52(6):743–50. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.52.743>.
49. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):245–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-07-0262>.
50. Bi YF, Liu RX, Ye L, Fang H, Li XY, Wang WQ, Zhang J, Wang KK, Jiang L, Su TW, Chen ZY, Ning G. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1273–82. doi: [10.1677/ERC-08-0325](http://dx.doi.org/10.1677/ERC-08-0325).
51. Rieker RJ, Aulmann S, Penzel R, Schnabel PA, Blaeker H, Esposito I, Morresi-Hauf A, Otto HF, Hecker E, Dienemann H, Schirmacher P, Mechttersheimer G. Chromosomal imbalances in sporadic neuroendocrine tumours of the thymus. *Cancer Lett*. 2005;223(1):169–74. doi: [10.1016/j.canlet.2004.10.027](http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2004.10.027).
52. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 1998;228(1):99–105.
53. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):437–50. doi: [10.1677/erc.0.0100437](http://dx.doi.org/10.1677/erc.0.0100437).
1. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655–64. doi: [10.1002/cncr.23883](http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23883).
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934–59. doi: [10.1002/cncr.11105](http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11105).
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72. doi: [10.1200/JCO.2007.15.4377](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377).
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
5. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: [10.1002/cncr.23542](http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23542).
6. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: [10.1093/annonc/mdv041](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv041).
7. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuurama M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014;45(5):1045–56. doi: [10.1016/j.humpath.2014.01.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.01.001).
8. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022–3.
9. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934–40. doi: [10.1007/s00268-001-0032-5](http://dx.doi.org/10.1007/s00268-001-0032-5).
10. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–23. doi: [10.1210/jcem.86.1.7093](http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093).
11. Fazel P, Ganesa P, Mennel RG, Austin NA. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in carcinoid tumors. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(2):140–3.
12. Oberg K, Hellman P, Kwakkeboom D, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v220–2. doi: [10.1093/annonc/mdq191](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq191).
13. Marova EI, Kokshagina NV, Rozhinskaia LI. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumours. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):8–14. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl20105658-14>.
14. Kuznetsov NS, Marova EI, Remizov OV, Latkina NV, Voskoboynikov VV, Dobrova EA, Krylov VV, Voronkova IA. ACTH-secreting tumor of cecum. Case report. *Endocrine Surgery*. 2013;7(2):39–44. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/serg2013239-44>.
15. Gurevich LE, Bessmertnaya VS, Britvin TA, Polyakova GA, Panteleeva EI, Bogatyrev OP, Samoilov MA. ACTG-ectopic syndrome associated with neuroendocrinal tumor of pancreas (clinical observation). *Annali Khirurgii*. 2010;(2):73–5. Russian.
16. Perakakis N, Laubner K, Keck T, Steffl D, Lausch M, Meyer PT, Burger D, Csanadi A, Seufert J. Ectopic ACTH-syndrome due to a neuroendocrine tumour of the appendix. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;19(9):525–9. doi: [10.1055/s-0031-1284368](http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1284368).
17. Dobnig H, Stepan V, Leb G, Wolf G, Buchfelder M, Krejs GJ. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J Intern Med*. 1996;239(4):365–9. doi: [10.1046/j.1365-2796.1996.416763000.x](http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.416763000.x).
18. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, Wachtel A, Uccella S, Vicari E, Milesi M, Davi MV, Scarpa A, Sessa F, Capella C, La Rosa S. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):374–82. doi: [10.1097/PAS.0000000000000340](http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000340).
19. Uecker JM, Janzow MT. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am Surg*. 2005;71(5):445–6.
20. Singer J, Werner F, Koch CA, Bartels M, Aigner T, Lincke T, Fasshauer M, Paschke R. Ectopic Cushing's syndrome caused by a well differentiated ACTH-secreting neuroendocrine carcinoma of the ileum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):524–9. doi: [10.1055/s-0029-1243634](http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243634).
21. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma:



- diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4565–8. doi: 10.1210/jc.2002-021796.
22. Miehle K, Tannapfel A, Lamesch P, Borte G, Schenker E, Kluge R, Ott RA, Wiechmann V, Koch M, Kassahun W, Paschke R, Koch CA. Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3731–6. doi: 10.1210/jc.2003-032164.
23. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(5):725–33. doi: 10.1530/eje.1.02278.
24. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955–62. doi: 10.1210/jc.2004-2527.
25. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371–7. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
26. O'Brien T, Young WF Jr, Davila DG, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Vale W, van Heerden JA. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(5):460–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02359.x.
27. Amouzegar A, Ghanei A, Azizi F. Cushing's syndrome accompanied with adrenal and pancreatic mass: a case report. *Int J Endocrinol Metab.* 2008;3(3):154–7.
28. Kasperiik-Zauska AA, Jeske W, Migdalska B. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from a primary ovarian carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):501–2.
29. Voronkova IA. ACTH producing neuroendocrine tumors with non-hypophyseal localization: clinical, morphological, and immunochemical characteristics [dissertation]. Moscow; 2013. 158 p.
30. Komerduš IV, Chekanova AV, Dreval' AV. A clinical case of an ACTH producing thymus carcinoma. *Russian Medical Journal.* 2016;(1):25–8. Russian.
31. Voronkova IA, Arapova SD, Marova EI, Kuznetsov NS, Abrosimov AI, Rozhinskaja LI. ACTH-ectopic syndrome with the cyclic clinical course; the cecal neuroendocrine tumour. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(4):23–7. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201359423-27>.
32. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):273–84. doi: 10.1097/JTO.0000000000000092.
33. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1258–64. doi: 10.1038/modpathol.2012.81.
34. Vetshev PS, Mel'nichenko GA, Pavlova MG, Rybin VK, Polunin GV, Gurevich LE. Ectopic ACTH syndrome: a clinical observation. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2006;(9):63–5. Russian.
35. Pavlova MG, Kharnas SS, Ippolitov LI, Egorov AV, Koloda DE, Polunin GV, Zykova PG, Yankin PL, Gurevich LE, Volkov RYu, Rabinovich EZ. Ectopic ACTH syndrome (clinical case). *The Clinician.* 2008;(3):25–9. Russian.
36. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):807–17. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.004.
37. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:35. doi: 10.1186/s13019-016-0424-0.
38. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, Boyce AM, Schaub N, Kwong K, Stratakis CA, Moran CA, Giaccone G, Nieman LK. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus – experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2223–30. doi: 10.1210/jc.2011-3355.
39. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Oberg K, Skogseid B. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol.* 2001;12(10):1383–91. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1012569909313>.
40. Kalinin AP, Kazantseva IA, Britvin TA, Gurevich LE, Kotova IV. Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid (a clinical case). *Problems of Endocrinology.* 2002;48(5):48–50. Russian.
41. Britvin TA, Kalinin AP. ACTH-ectopic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina.* 2003;81(9):8–13.
42. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, Healy D, Rusch V, Huang J. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1156–62. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.05.047.
43. Gurevich LE, Korsakova NA, Voronkova IA, Kazantseva IA, Ashevskaya VE, Titov AG, Kogoniya LM, Mazurin VS, Shabarov VL. The prognostic and differential diagnostic value of cytokeratin 7 and 19, and thyroid transcription factor-1 expression in lung neuroendocrine tumors of various grades. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(5):613–23. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-613-623.
44. Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H, Matsuo Y, Sasaki K, Goto R, Ono K, Takaki Y, Honda Y, Iyama K, Kawashima J, Motoshima H, Tsuruzoe K, Miyamura N, Araki E. A case of ectopic adrenocorticotropin hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases. *Endocr J.* 2010;57(3):229–36. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-179>.
45. Vaduganathan M, Nagarur A, Kerr DA, Lauter KB, Padmanabhan A, Raghavan S, Pallais JC, Fennes AZ. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin hormone production. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(1):46–9.
46. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, Boudina M, Kontogeorgos G, Iakovou I, Efstratiou I, Patakiouta F, Vainas I. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens).* 2008;7(3):259–62.
47. Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, Arapova SD, Kuznetsov NS, Rozhinskaya LY, Zhivotov VA, Zharkov OB, Gurevich LE, Polyakova GA. Adrenocorticotropin hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and Metabolism.* 2015;12(3):46–52. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/omet2015346-52>.
48. Tsuchiya K, Minami I, Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Nemoto T, Mae S, Kasuga T, Osamura RY, Oki Y, Hirata Y. Malignant gastric carcinoid causing ectopic ACTH syndrome: discrepancy of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assays. *Endocr J.* 2005;52(6):743–50. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.52.743>.
49. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):245–54. doi: 10.1530/EJE-07-0262.
50. Bi YF, Liu RX, Ye L, Fang H, Li XY, Wang WQ, Zhang J, Wang KK, Jiang L, Su TW, Chen ZY, Ning G. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1273–82. doi: 10.1677/ERC-08-0325.
51. Rieker RJ, Aulmann S, Penzel R, Schnabel PA, Blaeker H, Esposito I, Morresi-Hauf A, Otto HF, Hecker E, Dienemann H, Schirmacher P, Mechttersheimer G. Chromosomal imbalances in sporadic neuroendocrine tumours of the thymus. *Cancer Lett.* 2005;223(1):169–74. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.027.
52. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmele P. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 1998;228(1):99–105.
53. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(4):437–50. doi: 10.1677/erc.0.0100437.



Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome

Gurevich L.E.¹ • Voronkova I.A.² • Marova E.I.² • Rozhinskaya L.Ya.² • Lapshina A.M.² • Britvin T.A.¹ • Komerduš I.V.¹

Background: Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent Cushing's syndrome is a type hypercorticism caused by ectopic production of ACTH and/or its precursors by neuroendocrine tumors (NET) of various localization, such as lung and thymus carcinoids, less frequently those of pancreas and gastrointestinal tract, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, small cell lung cancer, as well as some other tumor types. The wide spectrum of tumors associated with the ectopic ACTH syndrome (EAS) makes their diagnosis and treatment a complicated issue. **Materials and methods:** The study was done with surgical and diagnostic biopsy samples from 60 patients who had tumors with EAS, 36 (60%) of them being bronchopulmonary carcinoids, 10 (16.7%) thymus carcinoids, 5 (8.3%) pancreatic NETs, 3 (5%) medullary thyroid cancers, 3 (5%) NETs of unknown primary localization, and NET of appendix, cecum and pheochromocytoma (one case of each, i.e. 1.7%, 1.7%, 1.7%). There were 38 female and 22 male patients (1.72:1), with their mean age of 39 ± 14 years (range, 16 to 77 years). We analyzed their clinical data, as well as the results of morphological and immunohistochemical examination of the tumors. **Results:** According to the World Health Organization classification (2015), typical carcinoids (TC) of the lung were found in 77.8% (28/36) of the bronchopulmonary tumors. 22.2% (8/36) of the bronchopulmonary tumors and all thymus tumors (100%, n = 10) were classified as atypical carcinoids (ATC). Four pancreatic NETs were classified as Grade 2 (G2), 1 as G3, and NETs of the cecum and appendix as G1 and G2, respectively. At present, 29 (48%) patients are living with no relapse (mean age 39 ± 13.5 years), whereas 22 (37%) of patients

developed a relapse (mean age 35 ± 13 years), and 15 (25%) of them died, regardless of the age of the patients. The history of the disease was not traced in 4 cases. 5-year relapse-free survival of patients with TC of the lung was 85.7% (24/28), of those with ATC 25% (2/8), with ATC of the thymus and medullary thyroid cancer 0%. Mortality from to TC of the lung for the entire follow-up period was 3.6% (1/28), to ATC 12.5% (1/8), to ATC of the thymus and for medullary thyroid cancer 62.5% and 100%, respectively. The patients with NET of the cecum, appendix and pheochromocytoma are alive without progression for 4, 5 and 6 years, respectively. Therefore, the lowest 5-year survival of patients with EAS was observed in medullary thyroid cancer, pancreatic NET and thymus carcinoids: in 100% (3/3), 75% (3/4), and 57.1% (4/7), respectively. **Conclusion:** The most unfavorable prognostic factors in the EAS are the localization of tumors in the thymus, pancreas and thyroid gland. This indicates the necessity of a differentiated treatment approaches to patients with this syndrome.

Key words: ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine tumor, prognostic factor, survival

For citation: Gurevich LE, Voronkova IA, Marova EI, Rozhinskaya LYa, Lapshina AM, Britvin TA, Komerduš IV. Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2017;45(4):289–301. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301

Received 16 April 2017; Accepted 27 April 2017

Gurevich Larisa E. – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹

✉ 6/2–12 Begovaya ul., Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22. E-mail: larisgur@mail.ru

Voronkova Iya A. – MD, PhD, Physician, Parathyroid Glands Pathology Department²

Marova Evgeniya I. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Bone Disease²

Rozhinskaya Lyudmila Ya. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology²

Lapshina Anastasiya M. – MD, PhD, Department of Fundamental Pathomorphology²

Britvin Timur A. – MD, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery¹

Komerduš Irina V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации *BRCA1* в тройном негативном раке

Крылов А.Ю.¹ • Зубрицкий М.Г.² • Курстак И.А.³ • Ляликов С.А.³ • Басинский В.А.³

Крылов Андрей Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины¹
✉ 220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60/7, Республика Беларусь.
Тел.: +375 29 614 87 41.
E-mail: andrei_krilov@mail.ru

Зубрицкий Михаил Григорьевич – канд. мед. наук, начальник²

Курстак Ирина Андреевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии³

Ляликов Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии³

Басинский Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии³

Актуальность. Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования при раке молочной железы (РМЖ) определяют не только прогноз заболевания, но и основные направления лекарственной противоопухолевой терапии. **Цель** – провести анализ данных ИГХ-диагностики РМЖ в Гродненской области в 2010–2015 гг., определить частоту выявления мутаций *BRCA1* в трижды негативном РМЖ. **Материал и методы.** По базе данных и журналам ИГХ-исследований Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро проанализированы 2008 случаев РМЖ с экспрессией рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) и 2445 – с экспрессией HER2/neu (использованы стандартные наборы фирмы DAKO, Дания). Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК на наличие мутаций в генах *BRCA* проводилось методом полимеразной цепной реакции у 449 пациенток с РМЖ. Наличие мутации *BRCA1* определяли в 39 случаях трижды негативного РМЖ. **Результаты.** Гиперэкспрессия (3+) HER2/neu отмечена в 25,5% (622 из 2445) случаев РМЖ, ER- и PR-позитивные опухоли – в 50,05% (1105 из 2008). Трижды негативный РМЖ диагностирован в 19,8% (398 из 2008) наблюдений, средний возраст больных на момент диагностики составил 56,2 года. Мутации *BRCA1* выявлены в 5 (12,8%) из 39 случаев трижды негативного РМЖ, что оказалось

статистически значимо ($\chi^2=4,87$, $p=0,0274$) чаще, чем у женщин с РМЖ без учета наследственной предрасположенности (17 (3,8%) случаев из 449). Гистологически опухоли с мутациями *BRCA1* были представлены в 3 наблюдениях инвазивным протоковым раком (1 – G2 и 2 – G3), в 1 – медуллярным и в 1 – недифференцированным раком G3. У 1 пациентки имело место метакхронное билатеральное поражение. **Заключение.** В Гродненской области 50% пациенток с РМЖ нуждаются в гормональной терапии, 25% – в лечении трастузумабом, 20% – цитостатиками. Частота мутации *BRCA1* при трижды негативном РМЖ выше по сравнению с таковой у больных РМЖ без учета наследственной предрасположенности.

Ключевые слова: иммуногистохимическое исследование, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, мутации *BRCA1*

Для цитирования: Крылов АЮ, Зубрицкий МГ, Курстак ИА, Ляликов СА, Басинский ВА. Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации *BRCA1* в тройном негативном раке. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):302–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308

Поступила 09.11.2016;
принята к публикации 28.04.2017

¹ ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»; 220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60/7, Республика Беларусь

² Уз «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро»; 230030, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 52, Республика Беларусь

³ УО «Гродненский государственный медицинский университет»; 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Республика Беларусь



Морфологические исследования при раке молочной железы (РМЖ), особенно с внедрением в практику иммуногистохимических (ИГХ) методов, приобрели решающее значение, так как их результаты позволяют не только дать прогноз, но и определить направление противоопухолевой лекарственной терапии.

В клинической практике используют классификацию подтипов РМЖ, предложенную в 2011 г. экспертами в St. Gallen [1] (последний пересмотр – в 2015 г.). Данный подход основывается на ИГХ-определении рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2/neu) и показателя пролиферации Ki-67. В соответствии с клинико-патоморфологическими критериями выделяют следующие подтипы РМЖ: «люминальный А» (ER и/или PR – положительный, Ki-67 низкий и HER2/neu – негативный); «люминальный В, HER2/neu-негативный» (ER и/или PR – положительный, Ki-67 высокий и HER2/neu – негативный); «люминальный В, HER2/neu-позитивный» (ER и/или PR – положительный, любой Ki-67 и HER2/neu – положительный); «HER2/neu-позитивный» (ER и PR отсутствуют, HER2/neu – положительный); «трижды негативный» (ER и PR отсутствуют, HER2/neu – негативный) [2]. Проведение исследований данных маркеров включено в алгоритмы диагностики и лечения пациенток с РМЖ в Республике Беларусь [3].

Трижды негативный РМЖ составляет от 11 до 22% всех вновь выявленных инвазивных опухолей молочной железы. Этот подтип обычно представлен инвазивными протоковыми карциномами с высокой степенью злокачественности и характеризуется плохим прогнозом [4, 5]. Риск его развития существенно увеличен у женщин с семейным анамнезом РМЖ [6].

Считается, что в 5–10% случаев РМЖ является наследственным [7]. В свою очередь, в 16–21% случаев наследственного РМЖ и рака яичников выявляются мутации *BRCA1* и *BRCA2* [8, 9]. Согласно результатам метаанализа, у женщин с трижды негативным РМЖ риск мутаций генов *BRCA1* в 5,65 раза выше, чем при других подтипах [10].

По результатам ИГХ-исследования определяется выбор направления лекарственной терапии прооперированных пациенток с РМЖ. Трастузумаб назначается в случае выявления гиперэкспрессии HER2/neu, гормональная терапия – экспрессии ER и PR. При трижды

негативном РМЖ применяется агрессивная терапия цитостатиками [11].

Цель – изучить результаты ИГХ-диагностики РМЖ в Гродненской области в 2010–2015 гг. и провести клинико-морфологический анализ выявления мутаций *BRCA1* в тройном негативном РМЖ.

Материал и методы

По базе данных и журналам ИГХ-исследований УЗ «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро» нами проанализированы результаты ИГХ-исследования гормонорецепторного статуса РМЖ за 2010–2015 гг.

Всего зарегистрировано 2008 случаев экспрессии ER и PR, 2445 – HER2/neu. Экспрессию ER и PR оценивали как положительную при увеличении объектива микроскопа в 10 раз в случае окрашивания ядер в инвазивных участках РМЖ более чем в 1% опухолевых клеток. Степень экспрессии HER2/neu определяли согласно современным рекомендациям на основании окрашивания мембран опухолевых клеток. В работе использованы стандартные наборы фирмы DAKO (Дания). Оценка результатов реакции проводилась с помощью балльной шкалы (0, 1+, 2+, 3+), разработанной производителем теста.

Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК на наличие мутаций в генах *BRCA* проводилось методом полимеразной цепной реакции в клинико-диагностической лаборатории Гродненской областной клинической больницы у 449 пациенток с РМЖ. При анализе базы данных установлено, что *BRCA1* исследовался в 39 случаях трижды негативного РМЖ. ИГХ-экспрессия виментина для оценки качества фиксации определена в 5 наблюдениях (стандартный набор фирмы DAKO, Дания).

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета Statistica 7.0. Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна – Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частот встречаемости признаков в различных группах использовали тест χ^2 .

Результаты и обсуждение

В Гродненской области ИГХ-исследованием HER2/neu охвачено 89,5% (2445 из 2731) женского населения, заболевшего РМЖ. При этом за шестилетний период наблюдения в среднем у четверти из них (25,5%) определена гиперэкспрессия (3+) онкобелка HER2/neu (табл. 1). Эти

**Таблица 1.** Степень экспрессии HER2/neu при инфильтрирующем раке молочной железы (по данным УЗ «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро» за период 2010–2015 гг.)

| Степень экспрессии | Количество пациенток по годам, n (%) | | | | | | Всего |
|--------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|------------------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | |
| 0 | 50 (14) | 81 (22) | 48 (13) | 105 (25,5) | 92 (22,2) | 218 (43,8) | 594 (24,3) |
| 1+ | 159 (42) | 161 (44) | 196 (51,5) | 178 (43,2) | 195 (41,7) | 160 (32,1) | 1049 (42,9) |
| 2+ | 46 (12) | 17 (5) | 20 (5) | 24 (5,8) | 26 (6,3) | 47 (9,4) | 180 (7,3) |
| 3+ | 122 (33) | 105 (29) | 116 (30,5) | 105 (25,5) | 101 (24,3) | 73 (14,7) | 622 (25,5) |
| Всего | 377/460 (82) | 364/429 (85) | 380/413 (92) | 412/441 (93) | 414/457 (90,6) | 498/531 (93,8) | 2445/2731 (89,5) |

Таблица 2. Результаты иммуногистохимической оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в Гродненской области в 2010–2015 гг.

| Год | Количество пациенток, n (%) | | | | Всего |
|---------|-----------------------------|---------------|------------|-------------|-------|
| | ER+ PR+ | ER- PR- | ER+ PR- | PR+ ER- | |
| 2010 | 112 (54) | 65 (31,5) | 19 (9) | 11 (5,5) | 207 |
| 2011 | 163 (49) | 120 (36) | 26 (7,5) | 25 (7,5) | 334 |
| 2012 | 150 (45) | 127 (38,5) | 39 (11,8) | 11 (4,24) | 330 |
| 2013 | 187 (60,7) | 82 (26,7) | 31 (10) | 8 (2,6) | 308 |
| 2014 | 192 (51) | 119 (31) | 35 (9) | 34 (9) | 380 |
| 2015 | 201 (44,8) | 161 (35,8) | 39 (8,7) | 48 (10,7) | 449 |
| Среднее | 167,5 (50,75) | 112,3 (33,25) | 31,5 (9,3) | 22,8 (6,59) | 2008 |

ER – рецепторы эстрогена, PR – рецепторы прогестерона, «+» – положительная реакция, «-» – отрицательная реакция

пациентки могут нуждаться в таргетной терапии трастузумабом.

Исследование ER и PR проводили, как правило, параллельно определению HER/neu. Результаты ежегодного определения рецепторов гормонов оказались приблизительно одинаковыми (табл. 2). Представляется чрезвычайно важным, что более чем в половине случаев (50,75%) РМЖ наблюдались ER- и PR-позитивные опухоли, подлежащие послеоперационной гормональной терапии.

Что касается трижды негативного РМЖ, за шестилетний период наблюдения его доля среди других ИГХ-вариантов составила в среднем 19% (табл. 3). При этом ежегодно данный показатель варьировал незначительно – от 16,4 до 21,6%. В целом это соответствует данным литературы: в большинстве исследований частота трижды

негативного РМЖ колеблется в пределах от 11 до 22% [12–15] и только в единичных работах – ниже (6,3%, Греция [16]). Процент выявления трижды негативного РМЖ во многом зависит от того, каких пороговых значений экспрессии рецепторов эстрогенов придерживаются исследователи. До сих пор нет единого мнения о том, что считать эстроген-положительными опухолями – новообразования, в которых при ИГХ-исследовании положительно окрашивается 10% [17, 18], 5% или 1% [19] ядер. Предположительно, это обусловлено отсутствием рационального обоснования пороговых значений частоты клеток, дающих положительную реакцию.

В этой связи нельзя не отметить еще один значимый аспект морфологической диагностики трижды негативного РМЖ – качество фиксации. Очевидно, что плохо фиксированный материал



по результатам ИГХ-исследования будет трижды негативным. Единственным надежным методом оценки качества фиксации признана окраска виментином, предложенная Н. Battifora (1991) [20]. Как известно, виментин присутствует практически во всех тканях. К тому же клон vimentin V9 взаимодействует с эпитопом, который частично изменяется при фиксации в формальдегиде и может быть принят как индикатор качества фиксации ткани. При правильной проводке реакция виментина в сосудах ткани и стромальных клетках должна быть одинаковой. Соответственно, равномерная окраска указывает на качественную фиксацию образца, неравномерная – на неоптимальную. Для анализа образца следует использовать только участки с выраженным равномерным окрашиванием. Логично, что перед ИГХ-исследованием препараты РМЖ, окрашенные гематоксилином и эозином, должны быть тщательно изучены на предмет качества фиксации, а в случае сомнения – окрашены виментином. В нашем исследовании при анализе 39 случаев трижды негативного РМЖ, в которых определялась мутация *BRCA1*, окраска виментином проведена в 5 наблюдениях. Случаев некачественной фиксации не обнаружено.

Трижды негативный РМЖ встречается преимущественно у молодых больных и в период ремиссии. Он характерен для определенных этнических групп. Так, в США эта разновидность РМЖ встречается чаще у афроамериканок и женщин испанского происхождения [21]. По данным G.J. Moggis и соавт., частота трижды негативного РМЖ у афроамериканок и белых составляет 20,8 и 10,4% соответственно [22].

Пик заболеваемости РМЖ регистрируется у женщин в возрасте от 60 до 65 лет [23]. Средний возраст больных трижды негативным РМЖ в нашем исследовании был 56 лет. В литературе также есть свидетельства диагностики этого подтипа опухоли у более молодых пациенток: 50 лет [16], 55,6 года [24].

В наших предыдущих исследованиях частота выявления мутаций генов *BRCA1* у женского населения Гродненской области с диагнозом РМЖ (без учета наследственной отягощенности) составила 3,8%. Частота встречаемости мутаций у пациенток с первично-множественным РМЖ была 8,6% и оказалась статистически значимо выше, чем у пациенток без этого заболевания – 2,7% ($p < 0,02$). Процент выявления *BRCA1* не зависел от степени экспрессии ER, PR и HER2/neu [25–27].

В базе данных Гродненской лаборатории по определению *BRCA1* (449 случаев РМЖ)

Таблица 3. Частота выявления трижды негативного рака молочной железы в Гродненской области в период 2010–2015 гг.

| Год | Количество случаев, n (%) | Средний возраст пациенток, годы |
|---------|---------------------------|---------------------------------|
| 2010 | 34/207 (16,4) | 52,8 |
| 2011 | 65/334 (19) | 56,4 |
| 2012 | 67/330 (20) | 57,2 |
| 2013 | 58/308 (17,4) | 56,6 |
| 2014 | 77/380 (20) | 56,5 |
| 2015 | 97/449 (21,6) | 58,0 |
| Среднее | 66,3/334,6 (19) | 56,25 |

Таблица 4. Сравнительный анализ частоты встречаемости мутации гена *BRCA1* у пациенток с трижды негативным раком молочной железы и у больных раком молочной железы без учета наследственной отягощенности

| Показатель | Количество пациенток, n (%) | | p (χ^2) |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------|
| | рак молочной железы | трижды негативный рак молочной железы | |
| Мутации гена <i>BRCA1</i> | 17 (3,8) | 5 (12,8) | 0,0274 (4,87) |
| Всего | 449 | 39 | – |

выявлено 39 случаев трижды негативного РМЖ, диагностированного в 2010–2015 гг., средний возраст пациенток составил $54,8 \pm 11,7$ года [28]. По результатам морфологического исследования в 29 (74,4%) случаях диагностирована инвазивная протоковая карцинома G2–3, в 4 (10,3%) – инвазивная дольковая карцинома G2–3, в 4 (10,3%) – медулярный (G3) и в 2 (5%) – недифференцированный рак (G3).

Мутация гена *BRCA1* определена в 5 (12,8%) случаях трижды негативного РМЖ из 39 (табл. 4), средний возраст пациенток – $52,6 \pm 11,8$ года. Отметим: в этой группе больных процент выявления мутации *BRCA1* был статистически значимо ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,0274$) выше, чем в группе женщин без учета наследственной отягощенности с диагнозом РМЖ (3,8%, 17 из 449). Гистологически 3 случая трижды негативного РМЖ были оценены как инвазивный протоковый рак (1 – G2 и 2 – G3), 1 случай – как медулярный и 1 – недифференцированный рак (G3). У одной пациентки имело место метакронное билатеральное поражение.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Выводы

1. ИГХ-диагностика РМЖ в Гродненской области позволила определить соотношение пациенток в зависимости от направлений противоопухолевой лекарственной терапии: приблизительно 50% из них нуждаются в гормональной терапии, 25% – в лечении трастузумабом и 20% – цитостатиками.

2. Трижды негативный РМЖ выявлен в 19% от всех случаев РМЖ, средний возраст пациенток на момент проведения диагностики составил 56,2 года.
3. Мутации *BRCA1* при трижды негативном РМЖ выявлены чаще, чем при РМЖ у женщин без наследственной предрасположенности, – в 12,8% (5 из 39) против 3,8% (17 из 449). €

Литература

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736–47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
2. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.
3. Суконко ОГ, Красный СА, ред. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Минск: Профессиональные издания; 2012. 508 с.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938–48. doi: 10.1056/NEJMra1001389.
5. Podo F, Buydens LM, Degani H, Hillhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, Van Huffel S, van Laarhoven HW, Luts J, Monleon D, Postma GJ, Schneiderhan-Marra N, Santoro F, Wouters H, Russnes HG, Sørlie T, Tagliabue E, Børresen-Dale AL; FEMME Consortium. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. *Mol Oncol.* 2010;4(3):209–29. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.006.
6. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, Li CI. Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(3):671–8. doi: 10.1007/s10549-010-1148-9.
7. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991;48(2):232–42.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Britton PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Ros-teck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science.* 1994;266(5182):66–71.
9. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature.* 1995;378(6559):789–92. doi: 10.1038/378789a0.
10. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having *BRCA1* mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet.* 2014;85(1):43–8. doi: 10.1111/cge.12270.
11. Ягудина ПИ, Куликов АЮ, Нгуен Т. Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований применения герцептина при лечении рака молочной железы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2009;2(2):28–35.
12. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423–8. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
13. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer.* 2008;15(4):303–8. doi: 10.1007/s12282-008-0042-3.
14. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res.* 2008;14(5):1368–76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
15. Hines SL, Vallow LA, Tan WW, McNeil RB, Perez EA, Jain A. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1561–5. doi: 10.1093/annonc/mdn283.
16. Panousis D, Ntasiou P, Grosomanidis D, Chatzopoulos K, Lagoudianakis E, Charitidou E, Xepapadakis G. Single center clinical study of a Greek patient population with triple-negative breast cancer. *Hellenic J Surg.* 2014;86(5):280–6. doi: 10.1007/s13126-014-0146-5.
17. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Moon WK, Kim TY, Park IA, Noh DY, Heo DS, Ha SW, Bang YJ. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:203. doi: 10.1186/1471-2407-7-203.
18. Bidard FC, Conforti R, Boulet T, Michiels S, Delaloge S, André F. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1285–6. doi: 10.1093/annonc/mdm360.
19. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):R65. doi: 10.1186/bcr1771.
20. Battifora H. Assessment of antigen damage in immunohistochemistry. The vimentin internal control. *Am J Clin Pathol.* 1991;96(5):669–71.
21. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):235–44. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70074-8.
22. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, Schwartz GF, Park PK, Rosenberg AL, Brill K, Mitchell EP. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2007;110(4):876–84. doi: 10.1002/cncr.22836.
23. Чиссов ВИ, Дарьялова СЛ, ред. Онкология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 928 с.
24. Schmidt G, Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Juhasz-Böss I, Herr D, Rody A, Liedtke C, Solomayer EF. Identification of prognostic different subgroups in triple negative breast cancer by Her2-neu protein expression. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):1221–9. doi: 10.1007/s00404-014-3331-4.



25. Кузнецов ОЕ, Ляликов СА, Савицкий СЭ, Курстак ИА. Частота мутаций гена BRCA и клинический риск при наследственных опухолях женской репродуктивной системы. *Здравоохранение (Минск)*. 2011;(4):71–4.
26. Курстак ИА, Ляликов СА, Кузнецов ОЕ, Ершова МВ. Прогностическая значимость клинико-генетических признаков в диагностике предрасположенности к наследственному раку молочной железы и яичников у здоровых лиц в белорусской популяции. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;(1):34–6.
27. Курстак ИА, Ляликов СА, Кузнецов ОЕ, Ершова МВ. Прогнозирование мутации в генах BRCA у пациенток с раком молочной железы. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2014;(1):24–30.
28. Крылов АЮ, Крылов ЮВ, Зубрицкий МГ, Курстак ИА, Ляликов СА, Басинский ВА. Клинико-морфологический анализ выявления BRCA1 с иммуногистохимической оценкой экспрессии рецепторов андрогенов и C-kit (CD117) при тройном негативном раке молочной железы у женщин Гродненской области. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(4):25–8.

References

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736–47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
2. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533–46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.
3. Sukonko OG, Krasnyy SA, editors. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant tumours. Minsk: Professional'nye izdaniya; 2012. 508 p. Russian.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938–48. doi: 10.1056/NEJMra1001389.
5. Podo F, Buydens LM, Degani H, Hilhorst R, Klipp E, Gribbestad IS, Van Huffel S, van Laarhoven HW, Luts J, Monleon D, Postma GJ, Schneiderhan-Marra N, Santoro F, Wouters H, Russnes HG, Sørli T, Tagliabue E, Børresen-Dale AL; FEMME Consortium. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. *Mol Oncol*. 2010;4(3):209–29. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.006.
6. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, Li CI. Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):671–8. doi: 10.1007/s10549-010-1148-9.
7. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991;48(2):232–42.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rostek P, Lai M, Barrett JC, Neuhausen S, Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66–71.
9. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789–92. doi: 10.1038/378789a0.
10. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43–8. doi: 10.1111/cge.12270.
11. Yagudina RI, Kulikov AY, Nguyen T. Pharmacoeconomic review of international studies of herceptin-based treatment for Her2-positive breast cancer. *Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2009;2(2):28–35. Russian.
12. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):423–8. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
13. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer*. 2008;15(4):303–8. doi: 10.1007/s12282-008-0042-3.
14. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368–76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
15. Hines SL, Vallow LA, Tan WW, McNeil RB, Perez EA, Jain A. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1561–5. doi: 10.1093/annonc/mdn283.
16. Panousis D, Ntasiou P, Grosomanidis D, Chatzopoulos K, Lagoudianakis E, Charitidou E, Xepapadakis G. Single centre clinical study of a Greek patient population with triple-negative breast cancer. *Hellenic J Surg*. 2014;86(5):280–6. doi: 10.1007/s13126-014-0146-5.
17. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Moon WK, Kim TY, Park IA, Noh DY, Heo DS, Ha SW, Bang YJ. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:203. doi: 10.1186/1471-2407-7-203.
18. Bidard FC, Conforti R, Boulet T, Michiels S, Delaloge S, André F. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers. *Ann Oncol*. 2007;18(7):1285–6. doi: 10.1093/annonc/mdm360.
19. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):R65. doi: 10.1186/bcr1771.
20. Battifora H. Assessment of antigen damage in immunohistochemistry. The vimentin internal control. *Am J Clin Pathol*. 1991;96(5):669–71.
21. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):235–44. doi: 10.1016/S1473-2045(07)70074-8.
22. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, Schwartz GF, Park PK, Rosenberg AL, Brill K, Mitchell EP. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007;110(4):876–84. doi: 10.1002/cncr.22836.
23. Chissov VI, Daryalova SL, editors. *Oncology. Clinical guidelines*. 2nd ed. Moscow: Geotar-Media; 2009. 928 p.
24. Schmidt G, Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Juhasz-Böss I, Herr D, Rody A, Liedtke C, Solomayer EF. Identification of prognostic different subgroups in triple negative breast cancer by Her2-neu protein expression. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1221–9. doi: 10.1007/s00404-014-3331-4.
25. Kuznetsov OE, Lyalikov SA, Savitsky SE, Kurstak IA. BRCA gene mutation clinical risk and frequency under hereditary tumors of female reproductive system. *Healthcare (Minsk)*. 2011;(4):71–4. Russian.



26. Kurstak IA, Lialikau SA, Kuzniatsov AY, Yershova MV. Prognostic value of clinical and genetic signs in the diagnosis of predisposition to hereditary breast and ovarian cancer in healthy subjects in the Belarusian population. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;(1):34–6. Russian.

27. Kurstak I, Lyalikov S, Kuznetsov O, Yarshova M. Forecasting BRCA genes mutations in patients with breast cancer. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2014;(1):24–30. Russian.

28. Krylov AY, Krylov YV, Zubritsky MG, Kurstak IA, Lyalikov CA, Basinski VA. Clinical and morpho-

logical analysis of BRCA1 identification with immunohistochemical assessment of androgen receptor and C-kit (CD117) expression in triple-negative breast cancer in women of Grodno region. *Health and Environment Issues*. 2016;(4):25–8. Russian.

Results of immunohistochemistry diagnostics of breast cancer in the region of Grodno with consideration of the BRCA1 gene mutation in triple negative cancer

Krylov A.Yu.¹ • Zubritsky M.G.² • Kurstak I.A.³ • Lialikau S.A.³ • Basinski V.A.³

Background: The results of immunohistochemical (IHC) assessment in breast cancer may determine not only the outcome, but also the main directions of antitumor treatment. **Aim:** To study the results of IHC diagnosis of breast cancer in the Grodno region in 2010 to 2015, to determine the frequency of the BRCA1 gene mutations in triple-negative breast cancer. **Materials and methods:** 2008 cases of estrogen receptor and/or progesterone receptor positive and 2445 cases of HER2/neu expressing breast cancer were extracted from the database and IHC laboratory journals of the Grodno Regional Clinical Bureau for Pathological Anatomy. Standard DAKO kits (Denmark) were used for IHC. Molecular genetic studies of DNA samples for the presence of the BRCA genes mutations were done by polymerase chain reaction in 449 women with breast cancer. BRCA1 mutation was assessed in 39 cases of triple-negative breast cancer. **Results:** HER2/neu overexpression (3+) was found in 25.5% (622/2445) of all breast cancer cases, whereas of estrogen receptor and progesterone receptor positive tumors in 50.05% (1105/2008) of cases. Triple negative breast cancer was diagnosed in 19.8% (398/2008) of cases, and the mean age of the patients at the diagnosis was 56.2 years. The BRCA1 gene mutations were identified in 5 of 39 (12.8%) cases of triple negative breast cancer, which is significantly more often than in women with breast cancer without

consideration of their hereditary predisposition (17/449, or 3.8%; $\chi^2 = 4.87$, $p = 0.0274$). Histological examination showed that among the tumors with the BRCA1 mutations, there were 3 cases with invasive ductal cancer (one G2 and two G3), one with medullary and one with undifferentiated G3 cancer. One patient had a metachronous bilateral lesion. **Conclusion:** In the region of Grodno, 50% of breast cancer patients would need hormonal therapy, 25% would need treatment with trastuzumab, and 20% with cytostatic agents. The prevalence of the BRCA1 mutation in triple negative breast cancer is higher compared to that in breast cancer patients without consideration of their hereditary predisposition.

Key words: immunohistochemical study, breast cancer, triple negative breast cancer, BRCA1 mutation

For citation: Krylov AY, Zubritsky MG, Kurstak IA, Lialikau SA, Basinski VA. Results of immunohistochemistry diagnostics of breast cancer in the region of Grodno with consideration of the BRCA1 gene mutation in triple negative cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):302–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308

Received 09 November 2016;
Accepted 28 April 2017

Krylov Andrey Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Chair of Forensic Medicine¹
✉ 60/7 Kizhevatova str., Minsk, 220024, Republic of Belarus. Tel.: +375 29 614 87 41.
E-mail: andrei_krilov@mail.ru

Zubritsky Mihail G. – MD, PhD, Head Officer²

Kurstak Iryna A. – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology³

Lialikau Sjarhei A. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology³

Basinski Viktor A. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Anatomical Pathology and Forensic Medicine³

¹Institute of Further Training and Retraining of the Personnel of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus; 60/7 Kizhevatova str., Minsk, 220024, Republic of Belarus

²Grodno Regional Bureaus Mortem; 52 Leninskogo Komsomola blvd, Grodno, 230030, Republic of Belarus

³Grodno State Medical University; 80 Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.



Комбинированное лечение рака околоушной слюнной железы

Балканов А.С.¹ • Быченков О.А.¹ • Сипкин А.М.¹ • Гаганов Л.Е.¹

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 19 07.

E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Быченков Олег Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., радиологическое отделение¹

Сипкин Александр Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., отделение челюстно-лицевой хирургии¹

Гаганов Леонид Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Рак околоушной слюнной железы (ОСЖ) составляет более половины всех случаев опухолевой патологии слюнных желез. Тактика лечения ОСЖ остается предметом обсуждения. **Цель** – выявить факторы, оказывающие существенное влияние на 3-летнюю выживаемость пациентов с раком ОСЖ после проведения комбинированного лечения.

Материал и методы. В исследование включены 39 пациентов, у которых по данным морфологического исследования диагностирован рак ОСЖ T1–4 N0. У 32 пациентов проведено хирургическое лечение, включающее частичную или тотальную паротидэктомию (шейная лимфодиссекция не проводилась). Наиболее часто (n=10, 25,6%) диагностирована аденокарцинома. Лучевая терапия на область ОСЖ и пути лимфогенного метастазирования проведена 15 пациентам в неoadъювантном, 24 – в адъювантном режиме. Анализ 3-летней выживаемости в зависимости от пола, возраста пациентов и последовательности использования хирургического лечения и лучевой терапии выполнен у 36 пациентов (критерий Каплана – Мейера).

Результаты. После комбинированного лечения пациентов с раком ОСЖ 3-летняя выживаемость

составила 82,7%. У женщин, пациентов в возрастной группе 60 лет и старше, а также среди пациентов, которым применялся адъювантный режим лучевой терапии, наблюдалась тенденция к более высоким показателям 3-летней выживаемости, однако различия не достигли уровня статистической значимости (p>0,05).

Заключение. Комбинированный подход остается эффективным способом лечения рака ОСЖ вне зависимости от пола и возраста пациентов. Применение лучевой терапии как самостоятельного метода возможно только в исключительных случаях.

Ключевые слова: рак околоушной слюнной железы, паротидэктомию, лучевая терапия, выживаемость

Для цитирования: Балканов АС, Быченков ОА, Сипкин АМ, Гаганов ЛЕ. Комбинированное лечение рака околоушной слюнной железы. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):309–13. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-309-313

Поступила 28.02.2017;

принята к публикации 11.03.2017

Опухоль околоушной слюнной железы (ОСЖ) относится к редкому типу новообразований, развивается преимущественно в возрасте от 40 до 60 лет [1]. По данным одних исследователей, среди заболевших преобладают женщины (72,9%) [1], других – мужчины (65,7%) [2]. Опухоль ОСЖ располагается в области мягких тканей лица и часто становится причиной серьезного косметического дефекта, вызывая парез лицевого нерва [3].

Доброкачественное новообразование ОСЖ выявляется более чем у 30% пациентов с он-

копатологией слюнных желез, злокачественное – у 64,7% [1]. Среди морфологических типов доброкачественных опухолей ОСЖ наиболее часто диагностируют плеоморфную аденому, рака ОСЖ – мукоэпидермоидный (53–56,9% случаев) и аденокистозный рак, или цилиндрому (19,6–24%) [1, 2, 4, 5].

При лечении рака ОСЖ обычно используют комбинированную тактику, включающую резекцию самой опухоли, шейную лимфодиссекцию и последующее проведение адъювантной лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 50–70 Гр. В ряде случаев не исключается проведение как

хирургического, так и лучевого способа лечения в самостоятельном режиме [3, 5–7].

Общая 3-летняя выживаемость после комбинированного лечения рака ОСЖ составляет 85%, 5-летняя – 74–79% [5, 8, 9]. Установлено, что морфологический тип злокачественной опухоли существенно влияет на 5-летнюю общую (от 56 до 88%) [3, 10] и безрецидивную (от 48 до 83%) выживаемость [3, 5, 9, 10]. Для безрецидивной выживаемости также имеют значение размер самой опухоли, возраст и метастатическое поражение шейных лимфоузлов [6, 10].

Адьювантная лучевая терапия проводится и после резекции доброкачественной опухоли ОСЖ в случаях, если в краях резекции обнаруживаются признаки опухолевого роста или граница опухоли располагается крайне близко к краю резекции [11].

Мы провели ретроспективный анализ факторов, определяющих продолжительность жизни пациентов после комбинированного лечения рака ОСЖ.

Материал и методы

В исследование включены 39 пациентов, которым с 2010 по 2015 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского проведено лечение по поводу рака ОСЖ T1–4 (медиана возраста 62 года). Мужчины составляли 33,3% (n = 13), женщины – 66,7% (n = 26). Комбинированное лечение выполнено 35 пациентам. Хирургическое лечение осуществлялось либо в объеме паротидэктомии, либо частичной резекции ОСЖ. Шейная лимфодиссекция не проводилась. Неоадьювантно (предоперационно) лучевая терапия применялась у 15 (28,2%), адьювантно (послеоперационно) – у 24 (61,5%) человек. В 4 (10,3%) наблюдениях после неоадьювантной лучевой терапии зафиксировано уменьшение размера опухоли более чем на 50%, что послужило основанием для использования этого метода лечения как самостоятельного. Лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия) проводилась в режиме разовой очаговой дозы 2,4–2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 34,8–60 Гр. При планировании лучевой терапии использовалось программное обеспечение 3D-планирования «Амфора». В мишень облучения включалась опухоль ОСЖ или ее ложе после хирургического вмешательства, шейные (верхние и средние) и подчелюстные лимфоузлы на стороне поражения.

При морфологическом исследовании опухоли ОСЖ в 10 (25,6%) случаях была выявлена аденокарцинома, в 8 (20,5%) – аденокистозный рак

(цилиндрома), в 7 (17,9%) – ациноклеточная карцинома и еще в 7 (17,9%) – миоэпителиальный рак (таблица).

Опухоль ОСЖ T1 (диаметр до 2 см) диагностирована у 3 (7,7%) пациентов, T2 (диаметр 2–4 см) – у 16 (41%), T3 (диаметр 4–6 см) – у 11 (28,2%), T4 (диаметр опухоли более 6 см и/или распространение на соседние органы) – у 5 (12,8%). В исследование включены только те пациенты, у которых не установлено метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0).

У 3 из 39 пациентов проследить продолжительность жизни не представилось возможным. Соответственно, анализ выживаемости пациентов с раком ОСЖ, для вычисления которого использована формула Каплана – Мейера, выполнен у 36 пациентов. Медиана наблюдения составила 32,5 месяца (от 4 до 70 месяцев).

Результаты

По причине прогрессирования основного заболевания 6 (16,7%) из 36 пациентов умерли в сроки от 4 до 19 месяцев (медиана 7 месяцев) после проведения комбинированного лечения. Таким образом, в общей группе исследования 3-летняя выживаемость составила 82,7%.

Анализ 3-летней выживаемости, проведенный в зависимости от возраста и пола пациентов, показал: в подгруппе из 13 больных, возраст которых на момент комбинированного лечения не превышал 60 лет, показатель 3-летней выживаемости был 67,8%, среди 23 пациентов в возрасте 60 и более лет он оказался выше – 91,4% (рис. 1), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,085$). Показатели 3-летней

Гистологические типы опухолей околоушной слюнной железы

| Гистологический тип рака | Количество случаев, n (%) |
|---------------------------------|---------------------------|
| Аденокарцинома | 10 (25,6) |
| Аденокистозный рак (цилиндрома) | 8 (20,5) |
| Ациноклеточная карцинома | 7 (17,9) |
| Миоэпителиальный рак | 7 (17,9) |
| Мукоэпидермоидный рак | 3 (7,7) |
| Смешанная карцинома | 3 (7,7) |
| Недифференцированная карцинома | 1 (2,6) |
| Всего | 39 (100) |



выживаемости у 12 мужчин и 24 женщин были также сопоставимы: 75,2 и 86,2% ($p=0,37$) соответственно (рис. 2).

Что касается зависимости показателей 3-летней выживаемости пациентов с раком ОСЖ от последовательности использования лучевой терапии (до или после хирургического вмешательства), в случае ее адъювантного применения 3-летняя выживаемость составила 89,7% и достоверно ($p=0,12$) не отличалась от аналогичного показателя при использовании лучевой терапии в качестве неоадъювантного компонента комбинированного лечения – 68,7% (рис. 3).

Далее анализировали степень выраженности и время возникновения лучевых повреждений. У всех 39 пациентов в процессе проведения лучевой терапии отмечено возникновение лучевых повреждений в виде лучевого эпидермита и эпителиита, которые регрессировали в течение 1–2 недель после завершения облучения. Возникновение таких отсроченных лучевых повреждений, как остнекротоз, некротоз мягких тканей и расстройство слуха, в нашем исследовании не зарегистрировано.

Обсуждение и заключение

Опухоли ОСЖ, составляющие до половины (45,9%) от общего количества выявляемых новообразований слюнных желез, в 44,5% случаев морфологически верифицируются как злокачественные. Наиболее часто (53%) диагностируют мукоэпидермоидный рак [4].

Как правило, при лечении рака ОСЖ используют комбинированный метод, включающий выполнение хирургической резекции с последующей адъювантной лучевой терапией. Показаниями для последней служат наличие опухолевого роста в краях резекции, прорастание капсулы железы, периневральная инфильтрация и метастатическое поражение лимфоузлов. При проведении адъювантной лучевой терапии используются как фотонное облучение, так и электроны [12].

Локорегионарный рецидив после комбинированного лечения развивается у 4,9–32% пациентов, отдаленное метастазирование, в большинстве своем в легкие, – в 10–18,9% случаев [3, 5, 6, 9, 10, 12–14]. На выживаемость при раке ОСЖ существенное негативное влияние оказывают размер опухоли и инвазия лицевого нерва, а также некоторые гистологические характеристики опухоли [5, 9, 14]. Через 5 лет после комбинированного лечения локорегионарный рецидив выявляется у 5,4% пациентов с I/II стадией рака

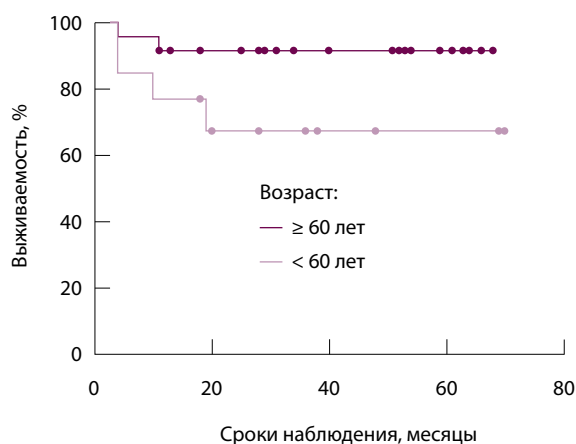


Рис. 1. Влияние возраста пациентов с раком околоушной слюнной железы на 3-летнюю выживаемость после проведения комбинированного лечения

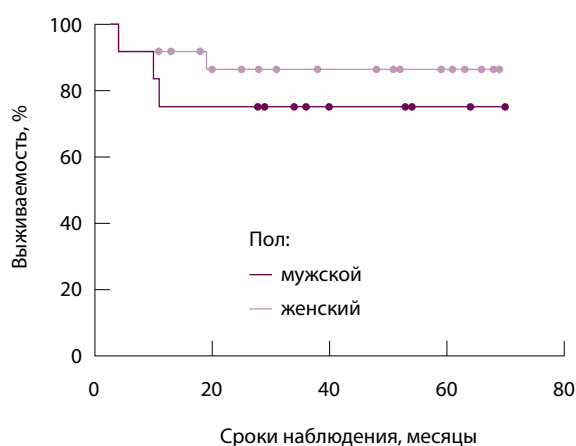


Рис. 2. Влияние пола пациентов с раком околоушной слюнной железы на 3-летнюю выживаемость после проведения комбинированного лечения

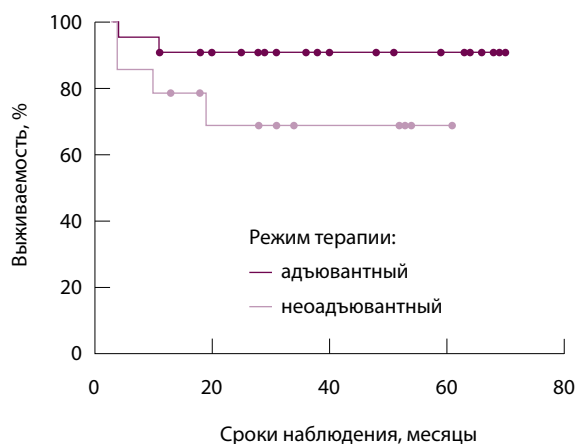


Рис. 3. Сравнительный анализ 3-летней выживаемости пациентов с раком околоушной слюнной железы при использовании лучевой терапии в неоадъювантном или адъювантном режиме



ОСЖ и у 39,6% – с III/IV стадией, отдаленное метастазирование – в 7 и 43,1% случаев соответственно [15]. После проведения комбинированного лечения общая 5-летняя выживаемость больных раком ОСЖ низкой степени злокачественности составляет 83%, высокой степени злокачественности – 52% [8]. Локорегионарный рецидив чаще возникает при плоскоклеточном и мукоэпидермоидном раке (21 и 19% соответственно) [9] и в случае нерадикальной резекции (20%) [10, 14], отдаленное метастазирование – при аденокистозном раке и аденокарциноме (20 и 19% соответственно) [9].

Полученные нами показатели 3-летней выживаемости после комбинированного лечения рака ОСЖ (82,7%) соответствуют данным, опубликованным другими авторами. Важно отметить: большинство пациентов, включенных в наше исследование, погибли в результате прогрессирования заболевания в течение 1 года после завершения комбинированного лечения (медиана 7 месяцев). Это указывает на необходимость тщательного и регулярного контроля за состоянием пациентов в течение данного периода. В наше наблюдение включены только те пациенты, у которых не обнаружено метастазирования в регионарные лимфоузлы (N0), поэтому шейная лимфодиссекция не проводилась. Без сомнения, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, выявляемое в 25–38% случаев, крайне негативно влияет на выживаемость больных раком ОСЖ [5]. Некоторые авторы рекомендуют проводить профилактическую шейную лимфодиссекцию даже при N0, аргументируя это тем, что у 15,8–22% таких пациентов выявляются лимфогенные метастазы [3, 10, 16]. Обычно метастазами поражаются лимфоузлы, расположенные внутри ОСЖ или в непосредственной близости от нее, реже – верхние и средние шейные, а также подчелюстные лимфоузлы [17]. Результаты нашего исследования показали, что включение зон регионарного метастазирования в объем мишени при лучевой терапии с одновременным отказом от шейной лимфодиссекции при раке ОСЖ с N0 не противоречит современным принципам лечения данной онкопатологии [17, 18], так как существенно не влияет на выживаемость, а также сопровождается хорошим косметическим эффектом.

В большинстве случаев мы проводили комбинированное лечение по стандартной схеме: сначала выполняли хирургическое вмешательство, затем – адъювантную лучевую терапию. Только у 15 пациентов мы использовали неoadъювант-

ный (предоперационный) курс лучевой терапии. У 4 из них после его завершения отмечено значительное – более 50% – уменьшение диаметра опухоли. Это послужило основанием для отказа от дальнейшего хирургического лечения и использования у них лучевой терапии в самостоятельном режиме. Ранее сообщалось, что в связи с высокой вероятностью рецидива лучевую терапию в самостоятельном режиме рекомендовано проводить только в случае неоперабельного рака ОСЖ [5, 14]. Вышеприведенные данные, а также отсутствие различий в выживаемости пациентов с раком ОСЖ в зависимости от последовательности использования лучевой терапии и хирургического вмешательства в нашем исследовании свидетельствуют о том, что в ряде случаев рак ОСЖ обладает высокой степенью радиочувствительности, а значит, использование у данной категории пациентов лучевой терапии в неoadъювантном режиме представляется оправданным.

В ряде работ пол и возраст больных раком ОСЖ оказались значимыми факторами прогноза лечения этой онкопатологии [14]. Проведенный нами сравнительный анализ не выявил достоверных различий по возрастному (< 60 лет; ≥ 60 лет) и половому признаку. Тем не менее 3-летняя выживаемость была выше среди пациентов в возрастной группе 60 лет и более, а также у женщин. Это указывает на необходимость более углубленного анализа факторов, влияющих на результаты лечения.

В процессе проведения лучевой терапии пациентам с раком ОСЖ острые лучевые повреждения фиксируются в 19–52% случаев, тогда как отсроченные лучевые повреждения в виде тризма, остеорадионекроза и некроза мягких тканей, а также глухоты – в 10% [8, 11, 12]. В нашем наблюдении мы не отметили появления тяжелых лучевых повреждений в течение первых 3 лет после завершения комбинированного лечения, что в сочетании с высоким уровнем 3-летней выживаемости подтверждает высокую эффективность лучевой терапии как компонента комбинированного лечения больных раком ОСЖ T1–4 N0.

В заключение подчеркнем: злокачественные опухоли ОСЖ обладают морфологическим полиморфизмом, выражающимся в разнообразии их гистологического строения. Вместе с тем комбинированный подход остается единственным эффективным способом лечения рака ОСЖ T1–4 N0, вне зависимости от пола и возраста пациентов. Применение лучевой терапии в самостоятельном режиме возможно только в исключительных случаях. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература / References

1. Taghavi N, Sargolzaei S, Mashhadiabbas F, Akbarzadeh A, Kardouni P. Salivary gland tumors: a 15-year report from Iran. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32(1):35–9. doi: 10.5146/tj-path.2015.01336.
2. Gill MS, Muzaffar S, Soomro IN, Kayani N, Husainy AS, Pervez S, Hasan SH. Morphological pattern of salivary gland tumours. *J Pak Med Assoc.* 2001;51(10):343–6.
3. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Häusler R. Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg.* 2003;186(1):57–62. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00105-3.
4. Torabinia N, Khalesi S. Clinicopathological study of 229 cases of salivary gland tumors in Isfahan population. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(5): 559–63.
5. Iqbal H, Bhatti AB, Hussain R, Jamshed A. Ten year experience with surgery and radiation in the management of malignant major salivary gland tumors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(5):2195–9.
6. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(7):917–28. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2005.03.006.
7. Andreoli MT, Andreoli SM, Shrimel MG, Devaiah AK. Radiotherapy in parotid acinic cell carcinoma: does it have an impact on survival? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(5):463–6. doi: 10.1001/archoto.2012.226.
8. Chen AM, Lau VH, Farwell DG, Luu Q, Donald PJ. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland treated by surgery and postoperative radiation therapy: clinicopathologic correlates of outcome. *Laryngoscope.* 2013;123(12):3049–55. doi: 10.1002/lary.24238.
9. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Meeuwis CA, Levendag PC. Long-term outcomes and quality of life of 186 patients with primary parotid carcinoma treated with surgery and radiotherapy at the Daniel den Hoed Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):189–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.045.
10. Lim YC, Lee SY, Kim K, Lee JS, Koo BS, Shin HA, Choi EC. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral Oncol.* 2005;41(10):1021–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.004.
11. Patel S, Mourad WF, Wang C, Dhanireddy B, Concert C, Ryniak M, Khorsandi AS, Shourbaji RA, Li Z, Culliney B, Patel R, Bakst RL, Tran T, Shasha D, Schantz S, Persky MS, Hu KS, Harrison LB. Postoperative radiation therapy for parotid pleomorphic adenoma with close or positive margins: treatment outcomes and toxicities. *Anticancer Res.* 2014;34(8):4247–51.
12. Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters LJ. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(1):79–85. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00464-6.
13. Ali S, Bryant R, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Distant Metastases in Patients with Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):4014–9. doi: 10.1245/s10434-015-4454-y.
14. Toonkel LM, Guha S, Foster P, Dembrow V. Radiotherapy for parotid cancer. *Ann Surg Oncol.* 1994;1(6):468–72.
15. Jegadeesh N, Liu Y, Prabhu RS, Magliocca KR, Marcus DM, Higgins KA, Vainshtein JM, Trad Wadsworth J, Beitler JJ. Outcomes and prognostic factors in modern era management of major salivary gland cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(8):770–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.05.005.
16. Kawata R, Koutetsu L, Yoshimura K, Nishikawa S, Takenaka H. Indication for elective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(2):286–92. doi: 10.3109/00016480903062160.
17. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, Shah JP, Strong EW, Spiro RH. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer.* 1992;69(3):615–9. doi: 10.1002/1097-0142(19920201)69:3<615::AID-CNCR2820690303>3.0.CO;2-9.
18. Pastore A, Merlo R, Chiarello G, Calearo C. The problem of lymph nodes in malignant epithelial tumors of the parotid gland. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995;15(2):87–90.

Combination treatment of parotid salivary gland cancer

Balkanov A.S.¹ • Bychenkov O.A.¹ • Sipkin A.M.¹ • Gaganov L.E.¹

Background: Cancer of the parotid salivary gland (PSG) accounts for more than a half of all cases of salivary gland malignancies. Its treatment strategy remains a matter of debate. **Aim:** To identify factors significantly associated with the 3-year survival of patients with PSG cancer after combination treatment. **Materials and methods:** Thirty nine patients with morphologically confirmed PSG cancer (T1–4N0) were recruited into the study. Surgery (partial or total parotidectomy without the cervical lymphatic node dissection) was performed in 32 patients. The most frequent diagnosis (n = 10; 25.6% of all cases) was adenocarcinoma. Radiation to PSG and the regional lymphatic nodes was used in 15 patients as neoadjuvant and in 24 as adjuvant regimen. Three-year survival rates were analyzed in 36 patients by the Kaplan-Meier method, with consideration of their sex, age and the sequence of surgical and radiation treatment. **Results:** The 3-year survival after combination treatment of PSG

cancer patients was 82.7%. Women, patients above 60 years of age and those who received adjuvant radiation therapy demonstrated a trend towards better 3-year survival, although it was non-significant (p > 0.05). **Conclusion:** Combination strategy remains an effective approach to PSG cancer irrespective of age and sex of patients. The use of radiation therapy as a single modality is possible only in exceptional cases.

Key words: parotid salivary gland cancer, parotidectomy, radiation therapy, survival

For citation: Balkanov AS, Bychenkov OA, Sipkin AM, Gaganov LE. Combination treatment of parotid salivary gland cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):309–13. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-309-313

Received 28 February 2017; Accepted 11 March 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Balkanov Andrey S. – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07. E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Bychenkov Oleg A. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiology¹

Sipkin Aleksandr M. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Oral and Maxillofacial Surgery Department¹

Gaganov Leonid E. – MD, PhD, Chief of Department of Pathological Anatomy¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Совершенствование интерферонотерапии базалиом больших размеров

Молочков А.В.¹ • Румянцев С.А.² • Хлебникова А.Н.³

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹

Румянцев Сергей Александрович – главный врач²

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования³
✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 102 96 96.
E-mail: alb9696@yandex.ru

Актуальность. Лечение базалиом больших размеров представляет определенные трудности, поскольку после терапии различными методами нередко развиваются рецидивы. **Цель** – изучение эффективности интерферонотерапии в лечении первичной солитарной базалиомы в стадии T2N0M0. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 72 больных первичной солитарной базалиомой в стадии T2N0M0. Пациенты основной группы (n = 35) получали лечение препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде внутриочаговых инъекций в дозе 2–3 млн МЕ, общекурсовая доза – от 18 до 27 млн МЕ. Группу сравнения составили 37 пациентов, лечившихся методом криодеструкции. Результаты оценивали через 8 недель после окончания курса интерферонотерапии и через 3 месяца после криотерапии. Излеченность подтверждали с помощью цитологического исследования, которое выполняли через 3 месяца после клинического выздоровления (формирования рубцовой атрофии или реэпителизации). **Результаты.** Эффективность лечения в основной группе составила 100% (35 из 35) пациентов, для излечения 29 (82,9%) базалиом потребовалось 2 курса интерферонотерапии, 5 (14,3%) – 3 курса, 1 (2,8%) – 4 курса. В группе сравнения излечение отмечено у 94,6% (35 из 37) пациентов. Разница долей достижения эффективности между группами была 5,4% (доверительный

интервал (ДИ) -5,2–17,7%). В течение трехлетнего периода наблюдения рецидивов в основной группе не зарегистрировано, в группе сравнения рецидивы отмечены у 9 (24,3%) больных. Разница долей между группами составила 24,3% (ДИ 9,6–40%). **Заключение.** Эффективность метода околоочаговой интерферонотерапии базалиом в стадии T2N0M0 составила 100% с учетом ближайших и отдаленных результатов. При размерах опухоли более 2 см² необходимо увеличение разовой и курсовой дозы рекомбинантного интерферона альфа-2b, а также проведение нескольких курсов интерферонотерапии. Метод интерферонотерапии эффективнее метода криодеструкции с точки зрения трехлетней безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: базалиома, T2N0M0, интерферонотерапия, рекомбинантный интерферон альфа-2b, внутриочаговое введение

Для цитирования: Молочков АВ, Румянцев СА, Хлебникова АН. Совершенствование интерферонотерапии базалиом больших размеров. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):314–20. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-314-320

Поступила 12.05.2017;
принята к публикации 29.05.2017

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² БУЗ ВО «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»; 160000, г. Вологда, ул. М. Ульяновой, 17, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



В настоящее время существует большое количество методов лечения базалиомы – наиболее часто встречающейся злокачественной эпителиальной опухоли кожи. Выбор того или иного из них зависит от многих факторов: клинической формы, локализации, первичного или рецидивного характера процесса, морфологии, размера очага, опыта врача, стоимости курса лечения и др. Наиболее эффективным методом признана микрохирургическая операция Моса. Благодаря высокому косметическому эффекту она считается предпочтительной при локализации базалиомы в области головы и шеи, особенно лица [1]. К сожалению, в Российской Федерации данную методику практикуют единичные группы онкологов, и говорить о ее доступности не приходится. В связи с этим не потеряли актуальность другие способы, в частности, основанные на использовании жидкого азота, лазеров, цитостатических и иммуномодулирующих препаратов [2–4].

С 80-х годов прошлого века в качестве альтернативного метода при базалиоме начали использовать интерферонотерапию. Препараты интерферон альфа-2а либо -2b применяли путем местного обкалывания опухоли по стандартной методике – по 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель в курсовой дозе 13,5 млн МЕ [5]. При таком подходе выздоровление отмечалось в 81% случаев поверхностной и язвенно-нодулярной форм [6]. Примечательно, что одни авторы отмечали равную эффективность обоих интерферонов и их комплексного применения, а другие подчеркивали преимущества интерферона альфа-2b, эффективность которого, по их данным, составляла 100%, тогда как таковая интерферона альфа-2а не превышала 83% [7]. Целесообразность применения интерферона гамма в терапии базалиомы была сомнительной вследствие неэффективности малых доз и низкой эффективности – не более 50% – больших [8].

Дальнейшие исследования показали неоднозначность результатов интерферонотерапии в зависимости от способа введения препарата. Выдвигалась теория, согласно которой околоочаговое (перитуморальное) введение интерферона по силе действия не уступает внутриочаговому. При поверхностной форме базальноклеточного рака кожи оба способа введения были высокоэффективны, но при нодулярной форме околоопухолевое введение интерферона альфа-2b оказалось более эффективным, чем внутриочаговое [9].

Комплексное использование интерферонотерапии в сочетании с другими методами лечения было весьма результативным при крупных и рецидивных базалиомах. Так, при помощи внутриочаговой интерферонотерапии с последующей криодеструкцией базалиомы в стадии T2N0M0 излечились 96,2% больных, а только криодеструкции – 60% [10]. Есть данные о 100% выздоровлении больных после комбинированной иммуномодулирующей терапии с применением системного экзогенного интерферона альфа и местного введения индуктора эндогенного интерферона в сочетании с криодеструкцией и лазерной деструкцией [11].

Как известно, эффективность любого метода лечения базалиомы в стадии T1N0M0 выше, чем в стадии T2–3N0M0. Это в полной мере относится и к интерферонотерапии. Стандартная разовая доза при диаметре опухоли не более 2 см составляет 1,5 млн МЕ. Она может быть уменьшена до 1–1,5 млн МЕ на инъекцию, если площадь опухоли менее 1 см² [12]. Однако в случае крупных базалиом (стадия T2–T3) стандартной дозы бывает недостаточно, то есть требуется корректировка стандартной разовой и курсовой доз [13]. При лечении очагов площадью более 2 см² стандартная доза увеличивается из расчета 0,5 млн МЕ на каждый последующий см², при плохой переносимости препарата дозу рекомендуется увеличивать на 0,25 млн МЕ на см² [12]. Такая тактика позволяет добиться полного излечения даже очень крупных базалиом после проведения 1–2 курсов интерферонотерапии [12].

Цель настоящего исследования – совершенствование интерферонотерапии первичной солитарной базалиомы T2N0M0 путем использования увеличенных доз.

Материал и методы

В исследование были включены 35 больных первичной солитарной базалиомой в стадии T2N0M0, получавших лечение интерфероном альфа-2b в виде внутриочаговых инъекций. В качестве группы сравнения взяты данные 37 больных первичной солитарной базалиомой в стадии T2N0M0, лечившихся ранее методом криодеструкции. Больные обеих групп были сходны по полу, возрасту, длительности заболевания (табл. 1).

В основной группе поверхностная форма базалиомы диагностирована у 15 пациентов, в том числе у 4 – ее язвенная разновидность. В 6 случаях диагноз базалиомы был подтвержден

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с первичной солитарной базалиомой в стадии T2N0M0

| Признак | Основная группа (n = 35) | | Группа сравнения (n = 37) | |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | поверхностная форма (n = 15) | нодулярная форма (n = 20) | поверхностная форма (n = 18) | нодулярная форма (n = 19) |
| Пол | | | | |
| женщины | 8 | 13 | 10 | 8 |
| мужчины | 7 | 7 | 8 | 11 |
| Возраст, годы (M ± SD) | от 54 до 75 (67,5 ± 5,7) | от 44 до 77 (67,4 ± 7,2) | от 55 до 79 (66,1 ± 8,2) | от 59 до 76 (68,4 ± 5,7) |
| Давность заболевания, годы (M ± SD) | от 2 до 15 (4,5 ± 2,2) | от 1 до 10 (3,5 ± 2,5) | от 3 до 7 (4,1 ± 2,1) | от 2 до 10 (3,9 ± 2,7) |
| Локализация базалиомы, n | | | | |
| висок | 3 | 3 | 1 | 3 |
| лоб | 3 | | 2 | 2 |
| подбородок | 1 | | 1 | 3 |
| щека | 2 | 4 | 3 | 4 |
| нос | | 1 | – | – |
| периорбитально | | 2 | – | – |
| околоушная область | 1 | 3 | 1 | – |
| шея | 1 | | – | – |
| туловище | 3 | 5 | 10 | 4 |
| конечности | 1 | 2 | – | – |

цитологически, в 9 – морфологически. По данным гистологии в 3 наблюдениях отмечался поверхностный мультицентрический тип опухоли в сочетании с солидным, в 4 – поверхностный мультицентрический, в 2 – солидно-микронодулярный. Нодулярная форма была у 20 пациентов основной группы (нодулярно-язвенная разновидность – у 7 пациентов, нодулярно-инфильтративная – у 1). В 8 наблюдениях диагноз подтверждали цитологически. Гистологическое исследование проведено в 12 случаях: из них солидный тип базалиомы был в 4 случаях, солидно-инфильтративный – 2, солидно-аденоидный – 2, инфильтративный – 1, микронодулярный – 2 и солидный с пилоидной дифференцировкой – 1.

Среди больных контрольной группы поверхностная форма определена в 18 наблюдениях, нодулярная – в 19 (у 7 из них нодулярно-язвенная разновидность). Диагноз во всех случаях подтверждали цитологически.

Для лечения больных основной группы использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b (препарат Интрон А), который вводился в дозе 2–3 млн МЕ (общекурсовая доза – от 18 до 27 млн МЕ). Инъекции производились в окружающие опухоль здоровые ткани (непосредственно над верхним краем опухоли, а затем вдоль латеральных краев так, чтобы препарат распространился во все части опухоли). В течение каждого сеанса раствор вводился в виде 1–3 инъекций (обычно с учетом величины опухоли – 2–3 инъекций). Если хотя бы какое-то количество раствора выливалось, равное вылившемуся количество препарата набиралось в шприц и вводилось вновь. С целью анестезии перед каждой инъекцией на очаг накладывался кубик льда. Разовую дозу рассчитывали по схеме: 2 млн МЕ при размере очага от 2 до 2,5 см², 2,5 млн МЕ – от 2,6 до 3 см², 3 млн МЕ – от 3,1 до 3,5 см².

Переносимость интерферонотерапии во всех случаях была удовлетворительной. Через



Таблица 2. Количество курсов интерферонотерапии, необходимых для излечения базалиомы T2N0M0

| Форма базалиомы | Количество опухолей | Количество курсов интерферонотерапии | | |
|---|---------------------|--------------------------------------|---|---|
| | | 2 | 3 | 4 |
| Поверхностная | 11 | 11 | – | – |
| Поверхностная язвенная разновидность | 4 | 3 | 1 | – |
| Нодулярная | 12 | 11 | 1 | – |
| Нодулярная язвенная разновидность | 7 | 4 | 2 | 1 |
| Нодулярно-инфильтративная разновидность | 1 | – | 1 | – |

Таблица 3. Локализация рецидивов базалиомы, развившихся после криодеструкции в сроки от 12 до 36 месяцев

| Локализация рецидива | Нодулярная форма | Поверхностная форма |
|--------------------------|------------------|---------------------|
| Висок | 1 | 2 |
| Лоб | 1 | 1 |
| Периаурикулярная область | 1 | – |
| Щека | – | 2 |
| Подбородок | – | 1 |
| Всего, n (%) | 3 (16,6) | 6 (31,5) |

3–4 часа после 1–4 сеансов введения препарата все больные отмечали повышение температуры тела до 37,5–39 °С. Повышенная температура тела держалась 3–5 часов, после чего наступало ее снижение до нормы. С каждой последующей инъекцией подъем температуры был меньше. Пять (20%) пациентов отметили мышечные боли, 4 (16%) – незначительную головную боль. Для купирования побочных явлений (снижения температуры тела, устранения мышечной и головной боли) пациентам назначали парацетамол (0,5–1 г). Результаты лечения оценивались через 8 недель после окончания курса интерферонотерапии. Излеченность подтверждали с помощью цитологического исследования, которое выполняли через 3 месяца после клинического выздоровления (формирования рубцовой атрофии или реэпителизации).

В группе сравнения при криотерапии применяли аппликационный метод с использованием медных дисков (двойное замораживание

с оттаиванием, экспозиция 60 с). После криодеструкции очаг обрабатывали 10% раствором перманганата калия. Обработку проводили 4–5 раз в день до образования сухой корки. Для профилактики пиодермии на большой раневой поверхности во всех случаях проводили антибиотикотерапию. Для лучшего заживления раневой поверхности после стихания воспалительных явлений назначали препараты из депротеинизированного гемодеривата крови телят (в форме мази). Оценка результатов лечения проводилась через 3 месяца. Излечение констатировали при формировании рубца на месте воздействия и по данным цитологического исследования.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft corp., США). Для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Сравнение эффективности лечения и безрецидивной выживаемости проводили, рассчитывая доверительный интервал для разности долей между группами по методу Ньюкомба – Уилсона (Newcombe & Wilson).

Настоящее исследование выполнено в рамках диссертационной работы «Совершенствование методов интерферонотерапии базальноклеточного рака кожи на основании изучения его клинико-морфологических особенностей в Вологодской области», разрешение на его проведение дано Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Результаты

Через 8 недель после окончания 1-го курса интерферонотерапии у всех пациентов отмечалось уменьшение размера очага, уплощение нодулярных опухолей и рубцевание язвенных дефектов. Всем больным был проведен 2-й курс лечения. Через 8 недель после его завершения клинически регрессировали 29 (82,9%) базалиом, на их месте наблюдалось формирование легкой рубцовой атрофии с депигментацией (табл. 2). Для излечения 5 базалиом потребовалось 3, 1 опухоли – 4 курса интерферонотерапии. При поверхностной форме заболевания 14 базалиом регрессировали после 2 курсов терапии, 1 – после 3, при нодулярной форме в 15 случаях проведено 2 курса интерферонотерапии, в 4 – 3, в 1 наблюдении нодулярно-язвенной базалиомы



понадобилось 4 курса. По данным цитологического исследования материала, взятого с рубца, оставшегося на месте опухоли, в 100% случаев базалоидных клеток обнаружено не было. Отдаленные результаты лечения прослежены в течение 12–36 месяцев. Рецидивов опухоли не было.

В группе сравнения после заживления язвенного дефекта, образовавшегося в результате криодеструкции, у всех больных отмечалось формирование рубца. Вместе с тем у 2 пациентов по краю рубца наблюдались единичные эрозии и корки, проведенное цитологическое исследование подтвердило недостаточность терапии. Излечение было констатировано у 35 (94,6%) из 37 больных группы сравнения. Рецидивы в сроки от 1 года до 3 лет зарегистрированы у 9 (24,3%) пациентов (табл. 3).

Было проведено сравнение эффективности двух методов лечения и оценена безрецидивная выживаемость. В случае интерферонотерапии излечение наблюдалось у 100% (у 35 из 35) пациентов, для криодеструкции эффективность составила 94,6% (у 35 из 37). Разница долей достижения эффективности между группами была 5,4%, доверительный интервал для разности долей составил от -5,2 до 17,7%. Данные границы доверительного интервала позволяют сделать вывод о не меньшей эффективности метода интерферонотерапии по сравнению с криодеструкцией (при принятии границы наименьшей эффективности в 10%).

Доля пациентов без рецидивов в течение трехлетнего периода наблюдения оказалась 100% (35/35) у пациентов из исследуемой группы и 75,7% (28/37) в группе сравнения. Разница долей между группами равна 24,3%, доверительный интервал для разности долей – от 9,6 до 40%. Полученные границы доверительного интервала позволяют сделать вывод о том, что метод интерферонотерапии эффективнее метода криодеструкции с точки зрения трехлетней безрецидивной выживаемости.

Обсуждение

Размер опухоли имеет важное значение для выбора тактики лечения и во многом определяет его результативность. Большинство исследователей говорят об эффективности интерферонотерапии в стандартных дозах при опухолях небольших размеров [14, 15]. Так, по данным Е.С. Снарской, для лечения базалиомы в стадии T1N0M0 по схеме 1,5 млн МЕ через день внутриочагово (на курс 13,5 млн МЕ) было необходимо

1–2 курса [15]. При увеличении размера опухоли следует проводить несколько курсов интерферонотерапии, особенно это касается язвенно-нодулярной формы. Для регресса базалиомы в стадии T2–3N0M0 язвенно-нодулярной формы потребовалось провести 3–4 курса внутриочагового обкалывания с интервалом 8 недель. Одновременно для усиления терапии больным рекомендовался препарат интерферона альфа-2b по 1 млн МЕ (на курс 10 млн МЕ) ректально. Только 20% базалиом язвенно-нодулярной формы в стадии T2–3N0M0 адекватно отвечали на монотерапию внутриочаговыми обкалываниями по стандартной схеме, в отличие от опухолей T1N0M0, при которых излечение было достигнуто после 1–2 курсов монотерапии интерфероном внутриочагово по стандартной схеме [16]. Результаты нашего исследования убедительно доказывают необходимость увеличения разовой и курсовой дозы препаратов интерферона для достижения излечения базалиом диаметром более 2 см. После 1-го курса обкалывания отмечалась положительная динамика, проявлявшаяся в уменьшении размеров опухоли и рубцевании язвенных дефектов во всех случаях. После 2-го курса излечение было достигнуто в 83% случаев, для излечения остальных больных понадобился 3-й курс интерферонотерапии. При использовании ранее стандартных схем интерферонотерапии 2 курсов было недостаточно и излечения добивались только после 3–4 курсов [16].

Наибольшую сложность для лечения обычно представляет язвенная разновидность опухоли, в терапии которой рекомендуют сочетать внутриочаговую интерферонотерапию с дополнительным введением интерферона ректально [16]. В нашем исследовании для излечения 3 нодулярно-язвенных и 3 поверхностно-язвенных базалиом потребовалось 2 курса, 2 нодулярно-язвенные опухоли регрессировали после 3 курсов интерферонотерапии. Высокие терапевтические результаты нашего исследования подтвердили эффективность периочагового введения интерферона как при поверхностной, так и при нодулярной форме опухоли, включая ее язвенную разновидность, диаметром более 2 см.

Отметим, что интерферонотерапия зарекомендовала себя как альтернативный метод терапии базалиом благодаря таким преимуществам, как доступность и простота выполнения. Возможность использования при опухолях любой локализации, атравматичность, хорошие



косметические результаты позволяют выбирать этот метод при расположении опухоли в косметически значимых зонах. Кроме того, интерферонотерапию можно применять с целью уменьшения объема опухоли на предварительном этапе лечения с последующей деструкцией для уменьшения разрушающего воздействия на ткани.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности интерферонотерапии базалиом в стадии T2N0M0 увеличенными

дозами. Излечение было достигнуто за 2–4 курса терапии. Эффективность метода составляла 100% с учетом ближайших и отдаленных результатов. Наблюдение за больными в течение нескольких лет позволило убедиться в стойкости полученных результатов. Кроме того, интерферонотерапия позволяет добиваться хорошего косметического результата, заключающегося в формировании легкой рубцовой атрофии. Эффективность криотерапии базалиом в стадии T2N0M0 недостаточна, так как в сроки до 3 лет у четверти больных развивается рецидив. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1149–56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70260-2.
- Fargnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2991–6. doi: 10.2217/fon.15.208.
- Papakostas D, Stockfleth E. Topical treatment of basal cell carcinoma with the immune response modifier imiquimod. *Future Oncol.* 2015;11(22):2985–90. doi: 10.2217/fon.15.192.
- Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg.* 2003;29(10):1027–34.
- Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, Tanner DJ, Taylor EL, Smiles KA, Peets EA. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):694–700.
- Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ, Peets E. The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1990;126(8):1029–32. doi: 10.1001/archderm.1990.01670320053006.
- Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg.* 2004;30(1):116–20.
- Edwards L, Whiting D, Rogers D, Luck K, Smiles KA. The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(3):496–500.
- Королева ЛП, Молочков ВА, Хлебникова АН. К эффективности околоопухолевой и внутриопухолевой интерферонотерапии базалиом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2007;(5):54–8.
- Хлебникова АН. Новые подходы к лечению базальноклеточного рака кожи на основе интерферонотерапии и криодеструкции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2007;(5):49–54.
- Петрунин ДД, Оковитый СВ, Косталевская АВ, Сучков СВ. Подходы к иммунокоррекции пациентов с рецидивирующим базально-клеточным раком кожи с различными иммунофенотипами. *Вопросы онкологии.* 2012;58(3):406–15.
- Wettstein R, Erba P, Itin P, Schaefer DJ, Kalbermatten DF. Treatment of basal cell carcinoma with surgical excision and perilesional interferon- α . *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(7):912–6. doi: 10.1016/j.bjps.2013.03.008.
- Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC. Treatment of basal cell carcinoma of the nasal pyramid with intralesional interferon alfa-2b. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(4):381–4.
- Chitwood K, Etkorn J, Cohen G. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: efficacy and cost comparisons. *Dermatol Surg.* 2013;39(9):1306–16. doi: 10.1111/dsu.12300.
- Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2):413–22. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.013.
- Молочков ВА, Снарская ЕС, Поляков ПЮ, Афонин АВ, Сухова ТЕ, Романко ЮС, Хлебникова АН, Тараней ТА, Королева ЛП, Кладова АЮ, Челюканова МВ, Козлова ЕС. К проблеме лечения базалиом кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2005;(6):4–9.
- Papakostas D, Stockfleth E. Topical treatment of basal cell carcinoma with the immune response modifier imiquimod. *Future Oncol.* 2015;11(22):2985–90. doi: 10.2217/fon.15.192.
- Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg.* 2003;29(10):1027–34.
- Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, Tanner DJ, Taylor EL, Smiles KA, Peets EA. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):694–700.
- Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ, Peets E. The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1990;126(8):1029–32. doi: 10.1001/archderm.1990.01670320053006.
- Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg.* 2004;30(1):116–20.

References

- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1149–56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70260-2.
- Fargnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2991–6. doi: 10.2217/fon.15.208.
- Papakostas D, Stockfleth E. Topical treatment of basal cell carcinoma with the immune response modifier imiquimod. *Future Oncol.* 2015;11(22):2985–90. doi: 10.2217/fon.15.192.
- Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg.* 2003;29(10):1027–34.
- Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, Tanner DJ, Taylor EL, Smiles KA, Peets EA. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):694–700.
- Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ, Peets E. The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1990;126(8):1029–32. doi: 10.1001/archderm.1990.01670320053006.
- Kim KH, Yavel RM, Gross VL, Brody N. Intralesional interferon alpha-2b in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: revisited. *Dermatol Surg.* 2004;30(1):116–20.



8. Edwards L, Whiting D, Rogers D, Luck K, Smiles KA. The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(3):496–500.
9. Koroleva LP, Molochkov VA, Khlebnikova AN. The efficiency of peritumor and intratumor interferon therapy for basal-cell carcinoma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2007;(5):54–8. Russian.
10. Khlebnikova AN. Newer approaches to treatment of basal cell cancer of the skin on a base of interferon therapy and of cryodestruction. *Russian Journal of Dermatology and Venereology.* 2007;(5):49–54. Russian.
11. Petrunin DD, Okovityi SV, Kostalevskaya AV, Suchkov SV. Approaches to immunotherapy in different immunophenotypes of cutaneous basal cell carcinoma. *Problems in Oncology.* 2012;58(3):406–15. Russian.
12. Wettstein R, Erba P, Itin P, Schaefer DJ, Kalbermatten DF. Treatment of basal cell carcinoma with surgical excision and perilesional interferon- α . *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(7):912–6. doi: 10.1016/j.bjps.2013.03.008.
13. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC. Treatment of basal cell carcinoma of the nasal pyramid with intralesional interferon alfa-2b. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(4):381–4.
14. Chitwood K, Etkorn J, Cohen G. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: efficacy and cost comparisons. *Dermatol Surg.* 2013;39(9):1306–16. doi: 10.1111/dsu.12300.
15. Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2):413–22. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.013.
16. Molochkov VA, Snarskaya YeS, Polyakov PYu, Afonin AV, Sukhova TYe, Romanko YuS, Khlebnikova AN, Taranets TA, Koroleva LP, Kladova AYu, Chelyukanova MV, Kozlova YeS. To the treatment of skin basaliomas. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2005;(6):4–9. Russian.

Enhancement of interferon treatment for large basaliomas

Molochkov A.V.¹ • Rumyantsev S.A.² • Khlebnikova A.N.³

Background: Treatment of large basaliomas may be problematic, because relapses after the use of various treatment modalities are frequent. **Aim:** To assess the efficacy of interferon therapy for primary solitary T2N0M0 basalioma. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed the results of treatment of 72 patients with primary solitary basalioma T2N0M0. The patients from the main group (n=35) were treated with injections of recombinant interferon alfa 2b into the lesion at a dose of 2 to 3 Mio IU (total dose for the treatment course from 18 to 27 Mio IU). The reference group included 37 patients treated by cryodestruction. The results were assessed at 8 weeks after the end of interferon therapy and at 3 months after cryotherapy. The cure was confirmed cytologically at 3 months after clinical reconvalescence (formation of the scarring atrophy area or re-epithelization). **Results:** The treatment was effective in 100% (35/35) of the patients from the main group. Twenty nine (82.9%) cases of basalioma required two courses of interferon therapy, 5 (14.3%) cases 3 courses, and one case (2.8%) 4 courses. In the reference group, 94.6% (35/37) of patients were cured. The difference between the proportions of the cured patients between the two groups was

5.4% (confidence interval (CI) -5.2–17.7%). Within the next 3 years of the follow-up there were no relapses in the main group, whereas the relapses were diagnosed in 9 (24.3%) of the patients from the reference group. The difference of the proportions between the two groups was 24.3% (CI 9.6–40%). **Conclusion:** Based on the short- and long-term results, the efficacy of intralesional interferon administration in basalioma T2N0M0 was 100%. For tumors of more than 2 cm², an increase of the single and the total cumulative dose of recombinant interferon alfa 2b is necessary, as well as several courses of interferon treatment. Interferon therapy is more effective than cryodestruction based on the 3-year relapse-free survival.

Key words: basalioma T2N0M0, interferon therapy, recombinant interferon alfa 2b, intralesional administration

For citation: Molochkov AV, Rumyantsev SA, Khlebnikova AN. Enhancement of interferon treatment for large basaliomas. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):314–20. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-314-320

Received 12 May 2017; Accepted 29 May 2017

Molochkov Anton V. – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications¹

Rumyantsev Sergey A. – MD, Chief Medical Officer²

Khlebnikova Albina N. – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education³

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 102 96 96. E-mail: alb9696@yandex.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Vologda Regional Clinic for Skin and Venereal Diseases; 17 M. Ul'yanovoy ul., Vologda, 160000, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.



Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве

Гришина Е.Е.¹ • Лернер М.Ю.² • Гемдзян Э.Г.³

Актуальность. Меланома увеального тракта глаза относится к наиболее часто встречающимся злокачественным внутриглазным опухолям. **Цель** – выявить эпидемиологические особенности увеальной меланомы в г. Москве. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт и форм диспансерного наблюдения больных увеальной меланомой в Офтальмологической клинической больнице Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1977 по 2012 г. **Результаты.** За 36 лет было зарегистрировано 2547 больных увеальной меланомой в возрасте от 16 до 92 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,5. Частота обращения пациентов, которым была диагностирована увеальная меланома, за период 1977–2000 гг. не изменялась и в среднем была 1,07 человек на 100 тыс. взрослого населения. С 2001 по 2012 г. отмечается некоторое уменьшение обращаемости по увеальной меланоме:

в среднем 0,9 человек на 100 тыс. взрослого населения. Выполнен анализ выживаемости 359 пациентов, которым по поводу увеальной меланомы была произведена энуклеация пораженного глаза, из них мужчин было 37% ($63,2 \pm 1,8$ года), женщин – 63% ($69,5 \pm 2,7$ года). Пятилетняя специфическая выживаемость составила $65 \pm 3\%$, семилетняя – $60 \pm 4\%$. Среднее время до летального исхода 5,5 года. Зависимости продолжительности жизни больных от пола не выявлено. Определена связь выживаемости с возрастом больных. Риск летального исхода от метастазов у больных увеальной меланомой старше 60 лет увеличивался в среднем на 10%. После энуклеации продолжительность жизни больных меланомой в стадии T₄ по сравнению со стадиями T₁₋₃ была статистически значимо ниже: 5 и 6,5 года соответственно ($p=0,05$). **Заключение.** Частота выявления увеальной меланомы по обращаемости за 36-летний период

не увеличилась. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве характеризуется большой долей женщин старших возрастных групп. На уменьшение общей и специфической выживаемости больных увеальной меланомой после энуклеации влияет увеличение доли пожилых людей в региональной популяции и поздние сроки выявления заболевания.

Ключевые слова: увеальная меланома, эпидемиология, выявляемость, общая выживаемость, специфическая выживаемость

Для цитирования: Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемдзян ЭГ. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):321–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325

Поступила 10.05.2017;
принята к публикации 26.05.2017

Увеальная меланома занимает первое место среди внутриглазных опухолей и второе (после кожной меланомы) среди меланоцитарных опухолей; на ее долю приходится от 3 до 5% всех меланом [1]. Меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям. При увеальной меланоме преимущественно поражается задний отдел сосудистого тракта – хориоидея (в 85–90% случаев), реже радужка и цилиарное тело (10–15%) [2, 3]. Заболеваемость и распространенность увеальной меланомы, особенности выявляемости, результаты лечения больных, продолжительность их жизни требуют постоянного мониторинга и анализа. Эпидемиология данного заболевания

должна учитываться при решении вопросов оптимизации специализированной медицинской помощи больным офтальмоонкологического профиля.

Анализ эпидемиологических показателей увеальной меланомы в таком мегаполисе, как Москва, может быть использован в офтальмологических исследованиях в других крупных городах России. Это особенно важно, если принять во внимание недостаточный учет внутриглазных опухолей онкологическими диспансерами.

В 1953 г. на базе Московской глазной больницы был создан первый в стране офтальмоонкологический кабинет, преобразованный впоследствии в онкологическое отделение Офтальмологичес-



кой клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы, который получил статус Московского офтальмоонкологического центра. Все последующие годы офтальмоонкологическая служба осуществляла учет и диспансеризацию пациентов (жителей Москвы) со злокачественными новообразованиями органа зрения.

Цель работы – выявить и проанализировать эпидемиологические особенности увеальной меланомы для популяции больных в г. Москве.

Материал и методы

Ретроспективно изучены данные амбулаторных карт и форм диспансерного наблюдения больных увеальной меланомой за период с 1977 по 2012 г. Формы диспансерного наблюдения были составлены на основании выписки из медицинской карты стационарного больного злокачественными новообразованиями (ф. № 027-1/у) и/или извещения о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (ф. № 090/у).

При статистическом анализе рассчитывалась специфическая выживаемость и общая выживаемость. Время отсчитывалось от начала лечения (оперативного вмешательства); показатели выживаемости приводились со стандартной ошибкой, различие кривых выживаемости оценивалось лог-ранговым критерием. Выполнен кокс-регрессионный анализ. Показатели представлены средними значениями со среднеквадратичной ошибкой среднего. Расчеты проводились с использованием статистического пакета SAS 9.4.

Результаты

За период с января 1977 по январь 2013 г. в Москве (по данным Московского офтальмоонкологического центра) было зарегистрировано 2547 больных увеальной меланомой в возрасте от 16 до 92 лет. Частота выявления увеальной меланомы по обращаемости за 36-летний период не увеличилась и составила в среднем $1,07 \pm 0,2$ на 100 тыс. взрослого населения. С 2001 г. отмечается даже некоторое уменьшение выявляемости увеальной меланомы (0,9 на 100 тыс.).

Возрастной состав больных за исследуемый период изменялся в сторону увеличения процента пациентов старших возрастных групп (особенно среди женщин). Так, за период с 1977 по 1982 г. на группу пациенток с увеальной меланомой в возрасте до 40 лет приходилось 10%, от 40 до 59 лет – 42%, 60 лет и старше – 48%. А с 2007 по 2012 г. доля женщин до 40 лет уменьшилась до 5%, от 40 до 59 лет – до 19%, зато в возрастной группе

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. офтальмологического отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация. Тел.: +7 (905) 703 18 63. E-mail: eyelena@mail.ru

Лернер Марина Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая Московским городским офтальмоонкологическим центром²

Гемджян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаборатории биостатистики³

60 лет и старше возросла до 76%. Среди мужчин тенденция увеличения заболеваемости в старших возрастных группах выражена в меньшей степени: в 1977–1982 гг. процент мужчин старше 60 лет равнялся 54%, в 2007–2012 гг. – 63%. Возрастной сдвиг у больных увеальной меланомой в сторону большего возраста отчасти можно объяснить постарением населения страны в целом.

Соотношение мужчин и женщин среди больных увеальной меланомой составило 1:1,5 и обусловлено преобладанием женщин в старших возрастных группах населения страны.

Данные для оценки общей и специфической выживаемости больных увеальной меланомой были взяты из истории заболевания 684 пациентов. До 2001 г. лишь треть больных увеальной меланомой получили органосохранное лечение. Начиная с 2008 г. брахитерапия и транспупиллярная термография проведены уже более чем половине больных.

Мы проанализировали выживаемость 359 пациентов, которым по поводу увеальной меланомы была произведена энуклеация пораженного глаза (из них 133 (37%) мужчины в возрасте $63,2 \pm 1,8$ года и 226 (63%) женщины в возрасте $69,5 \pm 2,7$ года). Гистологические варианты увеальной меланомы распределились следующим образом: преобладали веретенчатые опухоли – 60,3%, смешанноклеточные составили 30,6% и эпителиоидноклеточные – 9,1%. О преобладании веретенчатых увеальных меланом у пациентов Московского региона мы сообщали ранее [4].

Пятилетняя общая выживаемость больных увеальной меланомой была $62 \pm 2\%$, семилетняя – $47 \pm 4\%$. Медиана выживаемости равна 7 годам (рис. 1). Пятилетняя специфическая выживаемость составила $65 \pm 3\%$, семилетняя – $60 \pm 4\%$. Среднее время до летального исхода (по результатам специфической выживаемости) было 5,5 года. Зависимости продолжительности жизни больных от пола не установлено. Выявлена связь выживаемости с возрастом больных: семилетняя специфическая выживаемость в возрастной группе старше 60 лет была статистически значимо ниже, чем в возрастной группе до 60 лет: 56 ± 5 против $64 \pm 6\%$ ($p=0,05$). Риск летального исхода от метастазов у больных увеальной меланомой старше 60 лет увеличивается в среднем на 10%. Анализ выживаемости в зависимости от возраста скорректирован на популяционную возрастную летальность (рис. 2).

Отметим: офтальмолог диагностирует меланому сосудистой оболочки глаза, как правило, при осмотре, когда больной обращается за

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² Филиал № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы; 123001, г. Москва, Мамоновский пер., 7, Российская Федерация

³ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4, Российская Федерация



медицинской помощью в связи со снижением зрения. Однако в начальной стадии меланома хориоидеи протекает бессимптомно, и у большинства обратившихся пациентов заболевание выявляется уже в развитой или поздней стадиях.

Мы исследовали распределение больных, которым была проведена энуклеация, по стадиям заболевания. Преобладали больные (249 человек, 69,4%) увеальной меланомой в стадии T₃ (третья стадия). Учитывая небольшое количество больных увеальной меланомой в стадии T₁ (первая стадия), их объединили с больными меланомой в стадии T₂ (вторая стадия). Больные с T₁ и T₂ (56 человек) составили 15,6%. В группу больных меланомой в стадии T₄ (четвертая стадия, устанавливается при наличии экстрасклерального роста опухоли) вошли 50 (15%) человек.

Вторичная энуклеация в связи с продолженным ростом опухоли или рецидивом опухоли после ранее проведенного органосохранного лечения была выполнена 26 из 56 больных увеальной меланомой в стадии T₁–T₂ (7,2%). Остальным 30 (8,4%) больным меланомой в стадии T₂ энуклеация была проведена в те годы, когда органосохранное лечение еще не нашло широкого применения в практике офтальмологов.

Время до летального исхода (по результатам оценки специфической выживаемости) больных увеальной меланомой стадий T₁ и T₂ в сравнении с таковыми в стадии T₃ было примерно одинаковым (6,5 года), а время до летального исхода больных в стадии T₄ на полтора года короче (5 лет, $p=0,05$). Шестилетняя специфическая выживаемость составила: для объединенных стадий T₁ и T₂ 58 ± 8%, для стадии T₃ – 54 ± 4% и для стадии T₄ – 40 ± 9% (рис. 3).

Обсуждение

Частота заболеваемости увеальной меланомой в мире различается в зависимости от региона. Считается, что меланома сосудистой оболочки глаза чаще встречается в скандинавских странах. Выявляемость увеальной меланомы в Москве оказалась сопоставимой с этими показателями [5–7]. Возрастной состав больных увеальной меланомой в нашем исследовании аналогичен данным литературы, согласно которым увеальной меланомой преимущественно болеют люди старше 60 лет, пик заболеваемости приходится на возрастную интервал 70–79 лет [8, 9].

По результатам зарубежных исследований мужчины болеют увеальной меланомой чаще, чем женщины [1]. Преобладание женщин в нашей работе можно до некоторой степени объяснить

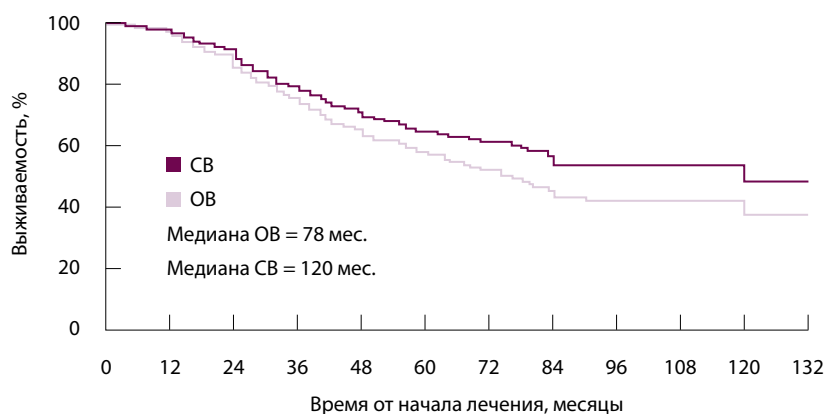


Рис. 1. Специфическая выживаемость (CB) и общая выживаемость (OB) больных увеальной меланомой. Трех-, пяти-, семи- и десятилетние показатели выживаемости равны 79 ± 2, 65 ± 3, 62 ± 3, 49 ± 6 и 74 ± 3, 58 ± 3, 53 ± 3, 38 ± 5 для CB и OB соответственно

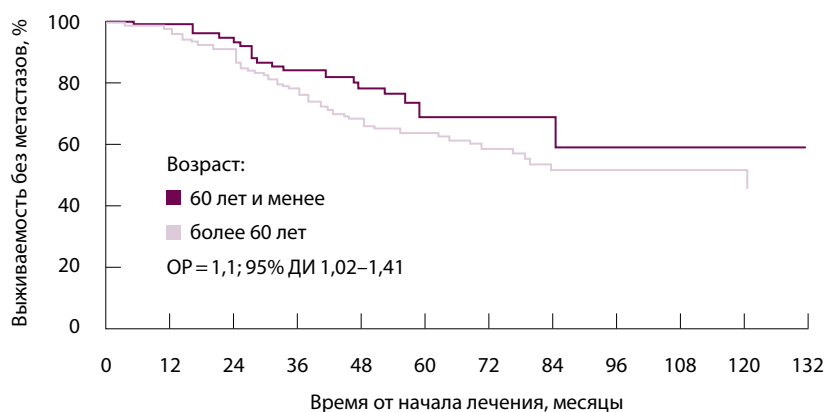


Рис. 2. Специфическая выживаемость в зависимости от возраста (скорректировано на популяционную возрастную летальность). Риск летального исхода от метастазов у больных увеальной меланомой старше 60 лет увеличивается в среднем на 10%; (относительный риск (ОР) 1,1; $p=0,05$)

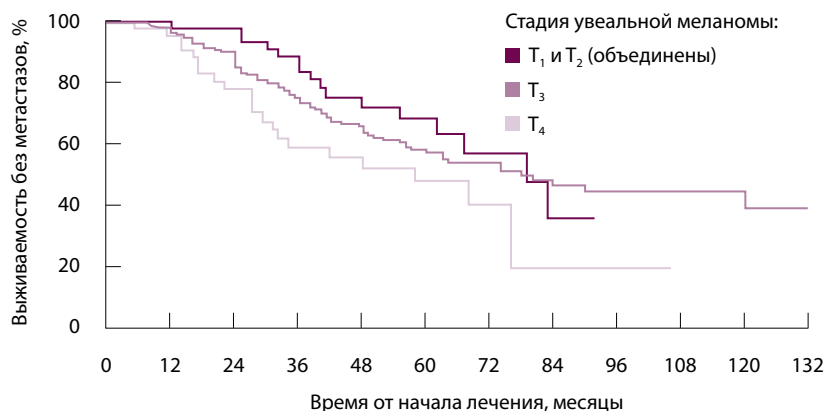


Рис. 3. Специфическая выживаемость в зависимости от стадии увеальной меланомы. Медиана выживаемости без метастазов у больных в стадиях T₁–T₂ (объединены) и в стадии T₃ примерно одинакова, а при стадии T₄ на полтора года короче: 6,5 и 5 лет соответственно ($p=0,05$). Шестилетняя выживаемость без метастазов равна: 58 ± 8% (для стадий T₁–T₂), 54 ± 4% (для стадии T₃) и 40 ± 9% (для стадии T₄)



большей продолжительностью жизни женщин в России.

В Москве пятилетняя специфическая выживаемость больных увеальной меланомой после энуклеации составила $65 \pm 3\%$. Эти показатели сопоставимы с полученными G. Virgili и соавт. (2008) – 68,9% в странах Европы за период с 1983 по 1994 г. [10], но ниже, чем в исследовании С.В. Саакян и соавт. (2011), – 83,5% [11]. Предположительно, это связано с более молодым возрастом пациентов, получавших лечение в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (их средний возраст был на 10 лет меньше, чем у наших пациентов).

Зависимости продолжительности жизни пациентов после энуклеации от пола не выявлено. Обнаружена связь выживаемости больных увеальной меланомой с возрастом: риск развития метастазов в группе старше 60 лет выше, что совпадает с данными мировой литературы [12–14].

На выживаемость больных увеальной меланомой влияют размеры опухоли, стадия заболевания

и вид проведенного лечения. Специфическая выживаемость оказалась статистически значимо ниже у больных меланомой в стадии T₄ (то есть при наличии экстрасклерального распространения опухоли).

Органосохраняющее лечение обеспечивает более благоприятный прогноз для жизни пациентов [11, 15]. В планируемом нами дальнейшем исследовании будет рассмотрена популяция больных увеальной меланомой, получившая органосохраняющее лечение.

Заключение

Частота выявления увеальной меланомы по обращаемости за 36-летний период не увеличилась. Среди больных меланомой сосудистой оболочки глаза обращает на себя внимание большой процент женщин старших возрастных групп. На снижение выживаемости (как общей, так и специфической) больных увеальной меланомой после энуклеации влияет увеличение доли пожилых людей, а также поздняя выявляемость данного заболевания. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Е.Е. Гришина с 1987 по 2009 г. – заведующая Московским городским офтальмоонкологическим центром, с 2009 по 2012 г. – главный врач Офтальмологической клинической больницы ДЗ г. Москвы (ныне Филиал № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы).

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
- Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. М.: Медицина; 2002. 424 с.
- Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012;26(9):1157–72. doi: 10.1038/eye.2012.126.
- Гришина ЕЕ, Давыдов ДВ, Стоюхина АС. Энуклеации при увеальной меланоме (анализ архивного материала). *Вестник офтальмологии*. 2010;126(2):30–4.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO-CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
- Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4719–24. doi: 10.1167/iovs.15-16532.
- Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
- Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1582–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048.
- Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1550–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO-CARE Working Group. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1413–8. doi: 10.1001/archophth.126.10.1413.
- Саакян СВ, Пантелеева ОГ, Ширина ТВ. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохраняющего лечения и энуклеации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;(1):67–70.
- Abrams MJ, Gagne NL, Melhus CS, Mignano JE. Brachytherapy vs. external beam radiotherapy for choroidal melanoma: Survival and patterns-of-care analyses. *Brachytherapy*. 2016;15(2):216–23. doi: 10.1016/j.brachy.2015.12.001.
- Liu YM, Li Y, Wei WB, Xu X, Jonas JB. Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144562. doi: 10.1371/journal.pone.0144562.
- Sagus M, Bedikian AY. Uveal melanoma in the first 4 decades of life. *South Med J*. 2015;108(3):158–63. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000248.
- Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, Andrejčič KN, Zupancič IB, Pahor D. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.

References

- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
- Brovkina AF, editor. *Ophthalmooncology*. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p. Russian.
- Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012;26(9):1157–72. doi: 10.1038/eye.2012.126.
- Grishina YeYe, Davydov DV, Stoyukhina AS. Enucleations in uveal melanoma (analysis of archival records). *Vestnik oftal'mologii*. 2010;126(2):30–4. Russian.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO-CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*.



- 2007;114(12):2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
6. Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4719–24. doi: 10.1167/iovs.15-16532.
 7. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol.* 2015;33(2):183–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
 8. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1582–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.048.
 9. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(11):1550–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.
 10. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO-CARE Working Group. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(10):1413–8. doi: 10.1001/archophth.126.10.1413.
 11. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Estimation of long-term survival in uveal melanoma after organ-preserving treatment and enucleation. *Russian Ophthalmological Journal.* 2011;(1):67–70. Russian.
 12. Abrams MJ, Gagne NL, Melhus CS, Mignano JE. Brachytherapy vs. external beam radiotherapy for choroidal melanoma: Survival and patterns-of-care analyses. *Brachytherapy.* 2016;15(2): 216–23. doi: 10.1016/j.brachy.2015.12.001.
 13. Liu YM, Li Y, Wei WB, Xu X, Jonas JB. Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144562. doi: 10.1371/journal.pone.0144562.
 14. Sagus M, Bedikian AY. Uveal melanoma in the first 4 decades of life. *South Med J.* 2015;108(3):158–63. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000248.
 15. Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, Andrejic KN, Zupancic IB, Pahor D. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. *Radiol Oncol.* 2016;50(1):104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.

Epidemiology of uveal melanomas in Moscow

Grishina E.E.¹ • Lerner M.Yu.² • Gemdzhian E.G.³

Rationale: Melanoma of the uveal tract of the eye is among the most prevalent malignant intraocular tumors. **Aim:** To identify epidemiological characteristics of uveal melanoma in Moscow. **Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of out-patient files and follow-up charts of patients with uveal melanoma in the Ophthalmological Clinical Hospital of the Department of Healthcare, Moscow, from 1977 to 2012. **Results:** Within 36 years, 2547 patients with uveal melanoma have been registered, at the age of 16 to 92 years. The male to female ratio was 1:1.5. The rate of patient referrals with subsequent diagnosis of uveal melanoma has not changed from 1977 to 2000 and was on average 1.07 persons per 100,000 of the adult population. From 2001 to 2012, there was some decline in the number of referrals with uveal melanoma to the average of 0.9 persons per 100,000 of the adult population. We analyzed survival among 359 patients with uveal melanoma after enucleation surgery of the eye; 37% of them were men (63.2 ± 1.8 years) and 63% women (69.5 ± 2.7 years). Their 5-year metastasis-free survival was 65 ± 3%, whereas the 7-year survival was 60 ± 4%. The mean time to death was 5.5 years. There were no association between the

life longevity and patients gender, but their survival was associated with the age of patients. The risk of death from metastatic uveal melanoma among patients above 60 years of age was on average 10% higher. After the enucleation surgery, patients with T₄ melanoma lived significantly less than those with T₁₋₃ tumor (5 and 6.5 years, respectively; p = 0.05). **Conclusion:** The rates of diagnosis of uveal melanoma at referrals within 36 years did not increase. Epidemiology of uveal melanoma in Moscow is characterized by a high proportion of elderly women. Shorter overall and metastasis-free survival of patients with uveal melanoma after the enucleation surgery depends from a higher proportion of elderly people in the regional population and late diagnosis of the disease.

Key words: uveal melanoma, epidemiology, rate, overall survival, specific survival

For citation: Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhian EG. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):321–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325

Received 10 May 2017; Accepted 26 May 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

E.E. Grishina from 1987 to 2009 was Director of the Moscow Municipal Center of Ophthalmic Oncology; from 2009 to 2012, Chief Doctor of the Ophthalmological Clinical Hospital of the Department of Healthcare, Moscow (at present, Branch No. 1 of City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow)).

Grishina Elena E. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Ophthalmology Department¹
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63.
E-mail: eyelena@mail.ru

Lerner Marina Yu. – MD, PhD, Director of the Moscow Municipal Center of Ophthalmic Oncology²

Gemdzhian Eduard G. – Senior Research Fellow, Biostatistics Laboratory³

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow), Branch No. 1, Ophthalmological Hospital; 7 Mamonskiy pereulok, Moscow, 123001, Russian Federation

³ National Research Center for Hematology; 4 Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russian Federation



Распространенность новообразований при акромегалии в Московской области

Древаль А.В.¹ • Чих И.Д.¹ • Триголосова И.В.¹ • Нечаева О.А.¹

Актуальность. Распространенность новообразований при акромегалии, а также влияние на их развитие различных факторов риска, таких как возраст пациента, длительность и активность заболевания, изучены недостаточно.

Цель – оценить распространенность новообразований щитовидной железы, желудка и толстой кишки в зависимости от возраста, пола, длительности и активности заболевания у пациентов с впервые выявленной акромегалией. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт и стационарных историй болезни 108 пациентов (25 мужчин и 83 женщины). Медиана возраста составила 50,5 (39,3–59,0) года, медиана длительности акромегалии 5 (2–10) лет (за начало заболевания принимали момент появления первых изменений внешности). Деяносто шести пациентам было выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, 92 – эзофагогастродуоденоскопия, 89 – фиброколоноскопия. **Результаты.** Доброкачественные узловые новообразования щитовидной железы выявлены у 50% (48 из 96) больных акромегалией, злокачественные – у 6,2% (6 из 96). Процент превышения верхней границы нормы инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа

у больных раком щитовидной железы был в 2,3 раза выше, чем у больных без новообразований щитовидной железы и в 2 раза выше, чем у больных с доброкачественными новообразованиями ($p=0,012$ и $p=0,03$ соответственно). Злокачественные новообразования чаще наблюдались в пожилой возрастной группе (старше 60 лет) по сравнению со средней (45–60 лет) (в 30,8 и 4,3% случаев соответственно, $p=0,01$). У мужчин злокачественные новообразования щитовидной железы выявлялись чаще, чем у женщин (в 11,1 и 5,1% случаев соответственно). Доброкачественные новообразования желудочно-кишечного тракта встретились у 51,7% больных (у 18% – желудка, у 37% – толстой кишки). Возраст больных с новообразованиями желудка и длительность акромегалии у них были больше, чем у пациентов без подобных новообразований ($p=0,015$ и $p=0,036$ соответственно). Новообразования толстой кишки были представлены в 33,7% случаев гиперпластическими полипами и в 3% случаев раком толстой кишки. Возраст больных с новообразованиями толстой кишки был на 11 лет выше, чем у больных без таких новообразований ($p=0,015$). **Заключение.** При установке диагноза акромегалии необходима комплексная

диагностика состояния желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы ввиду повышенного риска развития новообразований у этой категории больных. Взаимосвязь повышенных показателей инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа с развитием рака щитовидной железы указывает на участие этого фактора в канцерогенезе и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: акромегалия, злокачественные новообразования, инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, соматотропный гормон, колоректальный рак, рак щитовидной железы

Для цитирования: Древаль АВ, Чих ИД, Триголосова ИВ, Нечаева ОА. Распространенность новообразований при акромегалии в Московской области. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):326–32. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-326-332

Поступила 05.05.2017;
принята к публикации 24.05.2017

Акромегалия – редкое заболевание, причиной которого в большинстве случаев становится аденома гипофиза. Повышенная секреция соматотропного гормона (СТГ) опухолью гипофиза стимулирует выработку инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) в печени, что в совокупности определяет клиническую картину заболевания. Отсутствие своевременного лечения акромегалии сопряжено с увеличением частоты острых сердечно-сосудистых осложнений, апноэ сна, метаболических нарушений и новообразований, в том числе злокачественных, и, как следствие,

приводит к преждевременной смерти больных. Несмотря на то что потенцирующее влияние акромегалии на развитие неоплазий достоверно не установлено [1, 2], в ряде исследований показано: при этом заболевании частота обнаружения как доброкачественных, так и злокачественных новообразований превышает популяционные показатели [2–5]. Среди доброкачественных новообразований наиболее часто встречаются узловые образования щитовидной железы (до 65%) [6–8], полипы толстой кишки (до 38%) [9] и полипы желудка (до 20%) [6, 10]. Злокачественные опухоли также в основном представлены раком



вышеуказанных органов. Так, на долю рака щитовидной железы приходится от 7,8 до 11% [7–9], колоректального рака – от 1,1 до 20% случаев [11–13].

Вместе с тем влияние различных факторов риска (возраст пациента, длительность и активность заболевания и др.) на развитие неоплазий при акромегалии изучено недостаточно, и результаты этих исследований противоречивы [9, 14, 15]. В современной литературе отсутствуют данные о распространенности новообразований у больных акромегалией в момент диагностики заболевания, а это представляется важным, так как эта информация позволит создать алгоритмы обследования в зависимости от исходных характеристик пациента.

Цель – оценить распространенность новообразований щитовидной железы, желудка и толстой кишки у пациентов с впервые выявленной акромегалией в зависимости от возраста, длительности и активности заболевания.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт и стационарных историй болезни 108 пациентов с акромегалией (из них 25 (22%) мужчин и 83 (78%) женщины), наблюдавшихся в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в течение 11 лет (с 2005 по 2016 г.). Для исследования были выбраны сведения, полученные в момент диагностики акромегалии: уровень ИРФ-1, базальный уровень СТГ, результаты эзофагогастроуденоскопии, фиброколоноскопии, ультразвукового исследования щитовидной железы, результаты тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы, а также данные гистологического исследования при наличии новообразования желудка или толстой кишки. Соответственно, в анализ включались данные только тех пациентов, которые на момент диагностики заболевания имели результаты обследований, выбранных для исследования. Медиана возраста обследуемой группы составила 50,5 [интерквартильный размах (ИР) 39,3–59] года, предполагаемая длительность акромегалии от момента появления первых изменений внешности – 5 [ИР 2–10] лет. У 83 (70,3%) больных была выявлена макроаденома гипофиза, у 34 (28,8%) – микроаденома, у 1 (0,8%) пациента аденома не визуализировалась.

Девяносто шести пациентам (18 мужчин, 78 женщин, средний возраст 51 [ИР 40–59] год, длительность акромегалии от момента появления первых изменений внешности – 5 [ИР 2–10] лет)

Древаль Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии¹

Чих Ирина Дмитриевна – заместитель главного врача по клинико-диагностической работе¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 450 51 60.
E-mail: ichikh72@mail.ru

Триголосова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач консультативно-диагностического отдела¹

Нечаева Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹

с впервые выявленной акромегалией было выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Девяносто двум пациентам (22 мужчины, 70 женщин, средний возраст 50 [ИР 38–59] лет, длительность акромегалии 5 [ИР 2–10] лет) проведена эзофагогастроуденоскопия.

Восьмидесяти девяти пациентам (20 мужчин, 69 женщин, средний возраст 51 [ИР 40–60] год, длительность акромегалии 6 [ИР 2–10] лет) выполнена фиброколоноскопия.

Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения больные были разделены на молодую (до 45 лет), среднюю (45–60 лет) и пожилую (старше 60 лет) возрастные группы.

Степень активности акромегалии в момент диагностики заболевания оценивалась по представленным в медицинской документации уровням базального СТГ и ИРФ-1 в соответствии с рекомендациями по диагностике акромегалии [16]. В связи с тем что нормальный уровень ИРФ-1 зависит от возраста и пола больного, а следовательно, абсолютные значения этого показателя в группе обследования сравнивать невозможно, для сравнительного анализа использовано значение превышения уровня ИРФ-1 от верхней границы нормы, выраженное в процентах, для соответствующего пола и возраста.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics for Windows (v. 22.0) с применением стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИР), а также целых значений (n) и процентов (%). Достоверность различий между количественными показателями в сравниваемых группах устанавливали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни (в случае сравнения двух выборок) и Краскела – Уоллиса (в случае сравнения более двух выборок). Различия между качественными параметрами исследованы при помощи критерия χ^2 . Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Новообразования щитовидной железы

Узловые образования щитовидной железы обнаружены у 56,2% (54 из 96) пациентов с впервые выявленной акромегалией, что не превышает распространенность этих новообразований в популяции (19–68%) [17, 18]. Среди случаев узловых

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Характеристика больных с впервые выявленной акромегалией в зависимости от наличия новообразований щитовидной железы

| Показатель | Новообразования | | | p |
|--|-----------------|-----------------------|---------------------|--|
| | нет (0) | доброкачественные (1) | злокачественные (2) | |
| Количество больных, n (%) | 42 (43,8) | 48 (50) | 6 (6,2) | – |
| Пол (м/ж), n (%) | 10/32 (24/76) | 6/42 (12/88) | 2/4 (34/66) | – |
| Возраст, годы* | 44 [31–55] | 54 [44–60] | 66 [59–74] | p ₀₋₁ = 0,005 p ₀₋₂ = 0,001 p ₁₋₂ = 0,003 |
| Длительность симптомов акромегалии, годы* | 5 [2–7] | 8 [2–15] | 8 [2–20] | p ₀₋₁ = 0,05 p ₀₋₂ = 0,042 |
| Размер аденомы гипофиза (микроаденома/ макроаденома), n (%) | 10/32 (24/76) | 13/35 (27/73) | 2/4 (50/50) | НЗ |
| Уровень превышения верхней границы нормы ИРФ-1, % ^а | 174 [107–252] | 200 [153–273] | 401 [239–478] | p ₀₋₂ = 0,012 p ₁₋₂ = 0,03 |
| СТГ, мкМЕ/мл ^а | 10,6 [3,4–25,0] | 13,1 [4,8–26,3] | 13,5 [6,5–133,3] | НЗ |

ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, СТГ – соматотропный гормон, НЗ – нет статистической значимости

* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

образований по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии у 11% (6 из 54) больных определены злокачественные новообразования, что также соответствует популяционным данным [19, 20]. Среди 48 доброкачественных узловых образований одноузловой зоб был у 19 (39,6%), многоузловой – у 29 (60,4%) больных. У 2 из 19 пациентов с одноузловым зобом по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии выявлена фолликулярная аденома, диагноз которой был впоследствии подтвержден послеоперационным гистологическим исследованием. Злокачественные новообразования щитовидной железы в 5 из 6 случаев были представлены папиллярным раком, в 1 случае – раком из клеток Гюртле. Характеристика больных с впервые выявленной акромегалией в зависимости от наличия узловых образований / рака щитовидной железы представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями была на 10 и 22 года соответственно выше в сравнении с данным показателем у больных без образований щитовидной железы ($p < 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно) (см. табл. 1). Доброкачественные новообразования встречались почти вдвое чаще в средней возрастной группе (от 45 до 60 лет), чем в группе больных до 45 лет (63,8 и 37,1% соответственно, $p = 0,014$), а злокачественные новообразования чаще наблюдались в пожилой возрастной группе (старше 60 лет) по

сравнению со средней (в 30,8 и 4,3% случаев соответственно, $p = 0,01$).

Доброкачественные новообразования щитовидной железы чаще встречались у женщин, чем у мужчин (в 53,8 и 33,3% случаев соответственно), что совпадает с популяционными данными [17, 18]. Анализ особенностей распространенности новообразований этого органа у мужчин и женщин в зависимости от количества узлов показал: среди доброкачественных новообразований щитовидной железы одноузловой зоб у женщин и мужчин встречался в 20,5 и 16,7% случаев соответственно ($p < 0,05$), а многоузловой зоб диагностировали у женщин вдвое чаще (в 33,3 и 16,7% соответственно, $p < 0,05$). Злокачественные новообразования щитовидной железы определены у 2 (11,1%) мужчин и 4 (5,1%) женщин с акромегалией.

Длительность акромегалии от момента появления первых изменений внешности до момента постановки диагноза у больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями была выше, чем у пациентов без узловых образований ($p = 0,05$ и $p = 0,042$ соответственно) (см. табл. 1), что согласуется с результатами S. Dogan и соавт. [9].

Процент превышения верхней границы нормы ИРФ-1 у больных раком щитовидной железы был в 2,3 раза выше, чем у больных без узловых образований и в 2 раза выше, чем у больных с доброкачественными новообразованиями ($p < 0,012$ и $p < 0,03$ соответственно). Распространенность

**Таблица 2.** Характеристика больных с впервые выявленной акромегалией в зависимости от наличия доброкачественных новообразований желудка

| Показатель | Наличие новообразований | | p |
|--|-------------------------|-----------------|-------|
| | нет | есть | |
| Количество больных, n (%) | 78 (82) | 14 (18) | – |
| Пол (м/ж), n (%) | 19/59 (24/76) | 3/11 (21/79) | – |
| Возраст, годы* | 47,5 [36,0–57,2] | 59,5 [55–62] | 0,015 |
| Длительность симптомов акромегалии, годы* | 5 [2–10] | 9 [5,5–12,7] | 0,036 |
| Размер аденомы гипофиза (микроаденома/макроаденома), n (%) | 23/55 (29/71) | 4/10 (29/71) | – |
| Уровень превышения верхней границы нормы ИРФ-1, %* | 181 [131–263] | 221 [181–294] | 0,6 |
| СТГ, мкМЕ/мл* | 10,8 [4,7–19,9] | 13,5 [4,6–26,0] | 0,3 |

ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, СТГ – соматотропный гормон

*Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

доброкачественных новообразований не зависела от уровня ИРФ-1, тогда как злокачественные новообразования обнаружены в 40% наблюдений среди всех больных с узловым зобом с превышением верхней границы нормы ИРФ-1 > 300%, что подтверждает влияние повышенного уровня ИРФ-1 на процессы канцерогенеза. При превышении уровня верхней границы нормы ИРФ-1 < 300% встречаемость рака щитовидной железы была аналогична популяционным показателям и составила 3% [19, 20] (рисунки).

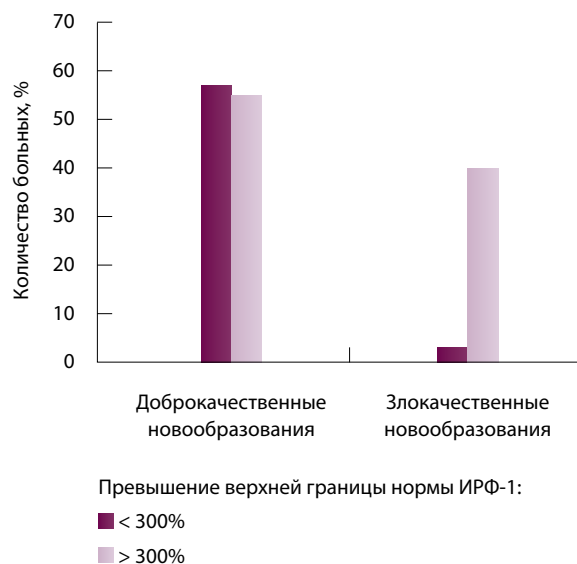
Новообразования желудка

По результатам эзофагогастродуоденоскопии доброкачественные образования желудка были выявлены у 18% (14 из 92) больных акромегалией (табл. 2), что согласуется с данными исследования М. Kurimoto и соавт. – 23% [6]. Ни одного случая рака желудка в момент диагностики акромегалии обнаружено не было. Среди 14 доброкачественных образований желудка в 12 случаях был определен единичный полип желудка, в 2 случаях – более чем 1 полип.

Медиана возраста больных с доброкачественными образованиями желудка была на 12 лет больше, чем у больных без подобных образований ($p=0,015$). Длительность акромегалии от момента появления первых симптомов заболевания у пациентов с доброкачественными образованиями также была выше на 4 года ($p=0,05$), что свидетельствует о влиянии длительности заболевания на частоту возникновения новообразований желудка. Частота развития доброкачественных образований у мужчин и женщин была сопоставима (13,6 и 15,7% соответственно).

Новообразования толстой кишки

По данным фиброколоноскопии, выполненной в момент диагностики акромегалии, новообразования толстой кишки были обнаружены у 37% (33 из 89) больных: у 30 диагностированы гиперпластические полипы, у 3 – рак (табл. 3). Полученные результаты согласуются с данными многочисленных исследований, в которых распространенность полипов толстой кишки при акромегалии составляет от 9,5 до 44%, а рака – от 1,1 до 20% [11–13]. Гиперпластические полипы



Распространенность доброкачественных и злокачественных новообразований у больных с впервые выявленной акромегалией в зависимости от уровня инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1)

**Таблица 3.** Характеристика больных с впервые выявленной акромегалией в зависимости от наличия новообразований толстой кишки

| Показатель | Наличие новообразований | | p |
|--|-------------------------|------------------|--------|
| | нет | есть | |
| Количество больных, n (%) | 56 (63) | 33 (37) | – |
| Пол (м/ж), n (%) | 12/44 (21/79) | 8/25 (24/75) | – |
| Возраст, годы* | 45 [39–54] | 56 [51–64] | 0,0001 |
| Длительность симптомов акромегалии, годы* | 5 [2–10] | 5 [2–13] | 0,3 |
| Размер аденомы гипофиза (микроаденома/макроаденома), n (%) | 20/36 (36/64) | 7/26 (21/79) | – |
| Уровень превышения верхней границы нормы ИРФ-1, %* | 196 [131–263] | 223 [159–326] | 0,2 |
| СТГ, мкМЕ/мл* | 12,2 [5,8–22,2] | 10,8 [3,5–128,1] | 0,8 |

ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, СТГ – соматотропный гормон

*Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

были единичными в 63,5% случаев. Наиболее часто – у 15 (45,5%) больных – полипы локализовались в сигмовидной кишке, в 7 (21,1%) наблюдениях – в прямой кишке. У 3 (9,1%) больных гиперпластические полипы были в восходящем отделе ободочной кишки, у 2 (6,1%) – в поперечной ободочной кишке, у 3 (9,1%) – в нисходящей ободочной. Во всех случаях рака опухоль локализовалась в сигмовидной кишке.

Медиана возраста больных с новообразованиями толстой кишки была на 11 лет больше, чем у больных без опухолей ($p=0,015$). Распространенность колоректального рака увеличивалась с возрастом (в группе моложе 45 лет она составила 0%, 45–60 лет – 4,3%, старше 60 лет – 10% случаев). Подобные результаты были получены в работе A.G. Renehan и соавт. [21]. При оценке распространенности новообразований толстой кишки в зависимости от пола установлено, что они одинаково часто встречались у мужчин и женщин (в 40 и 36,2% случаев соответственно). Рак толстой кишки обнаружен у 1 (5%) из 20 мужчин и 2 (2,8%) из 69 женщин. Распространенность всех неоплазий кишечника составила 12% (14 случаев из 115), аденокарцинома диагностирована у 2,6% (3 больных).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Выводы

1. На момент установления диагноза акромегалии доброкачественные узловые новообразования щитовидной железы выявляются у 50% (48 из 96), злокачественные – у 6,2% (6 из 96) больных. Эти данные соответствуют популяционной распространенности. Для больных со злокачественными новообразованиями по сравнению с пациентами без новообразований щитовидной железы характерны старший возраст, высокая длительность заболевания и уровень ИРФ-1 (более 300% от верхней границы нормы), что свидетельствует о влиянии данных факторов на канцерогенез.
2. Многоузловой зоб встречается вдвое чаще у женщин, чем у мужчин: в 33,3 и 16,7% случаев соответственно ($p<0,05$). Злокачественные новообразования щитовидной железы у мужчин выявляются чаще, чем у женщин: в 11,1 и 5,1% случаев соответственно.
3. Доброкачественные новообразования желудочно-кишечного тракта встречаются в 51,7% случаев акромегалии (18% – новообразования желудка, 33,7% – новообразования толстой кишки), что диктует необходимость обязательного проведения фиброколоноскопии и гастроскопии у больных с впервые выявленной акромегалией. ☺

Литература

1. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 1996;56(3): 523–6.
2. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary.* 2015;18(3):343–51. doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.
3. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081–6. doi: 10.1210/jc.2004-1381.
4. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):395–400.



5. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-0.
6. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J*. 2008;55(1):67–71. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-010>.
7. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2013;16(1):109–14. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
8. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(4):299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
9. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine*. 2014;45(1):114–21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
10. Титаева АА, Терещенко СГ, Лукина ЕМ, Древаль АВ, Иловайская ИА. Фоновые изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией. *Альманах клинической медицины*. 2014;31:29–33. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-29-33.
11. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. 2015;18(4):568–74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.
12. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439–46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
13. Ituarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med*. 1984;101(5):627–8. doi: 10.7326/0003-4819-101-5-627.
14. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.
15. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, Sesiolo G, Rius F, Halperin I, Webb SM, Ricart V, Riesgo P, Mauricio D, Puig-Domingo M. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One*. 2014;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174.
16. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 4:1–44.
17. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009.
18. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberg C. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
19. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764–71. doi: 10.1056/NEJMcp031436.
20. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA*. 2004;292(21):2632–42. doi: 10.1001/jama.292.21.2632.
21. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.

References

1. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*. 1996;56(3):523–6.
2. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*. 2015;18(3):343–51. doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.
3. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4081–6. doi: 10.1210/jc.2004-1381.
4. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekbohm A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395–400.
5. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-0.
6. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J*. 2008;55(1):67–71. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-010>.
7. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2013;16(1):109–14. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
8. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(4):299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
9. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine*. 2014;45(1):114–21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
10. Титаева АА, Терещенко СГ, Лукина ЕМ, Древаль АВ, Иловайская ИА. Background changes of the digestive system mucosa in patients with acromegaly. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;31:29–33. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-29-33.
11. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. 2015;18(4):568–74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.
12. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439–46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
13. Ituarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med*. 1984;101(5):627–8. doi: 10.7326/0003-4819-101-5-627.
14. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.
15. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, Sesiolo G, Rius F, Halperin I, Webb SM, Ricart V, Riesgo P, Mauricio D, Puig-Domingo M. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One*. 2014;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174.
16. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 4:1–44.
17. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009.
18. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberg C. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
19. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764–71. doi: 10.1056/NEJMcp031436.
20. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA*. 2004;292(21):2632–42. doi: 10.1001/jama.292.21.2632.
21. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.



lin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.

15. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, Sesmilo G, Rius F, Halperin I, Webb SM, Ricart V, Riesgo P, Mauricio D, Puig-Domingo M. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One.* 2014;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174.
16. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association

of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 4:1–44.

17. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):226–31. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00009.
18. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.*

2009;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.

19. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764–71. doi: 10.1056/NEJMc031436.
20. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA.* 2004;292(21):2632–42. doi: 10.1001/jama.292.21.2632.
21. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.

Prevalence of neoplasms in acromegaly in the Moscow Region

Dreval¹ A.V.¹ • Chikh I.D.¹ • Trigolosova I.V.¹ • Nechaeva O.A.¹

Rationale: Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly and the effects of various risk factors on their development have been insufficiently studied. **Aim:** To assess the prevalence of thyroid, gastric and colon neoplasms in patients with newly diagnosed acromegaly, depending on their age, gender, duration and activity of the underlying disease. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed data extracted from out- and in-patient medical files of 108 patients with acromegaly (25 male, 93 female). Their median age was 50.5 [range 39.3 to 59] years, median duration of acromegaly 5 [range 2 to 10] years (starting from the first appearance of the first physique abnormalities). Thyroid ultrasound was performed in 96 patients, gastroscopy in 92, and colonoscopy in 89. **Results:** Benign thyroid nodules were found in 50% (48/96) of patients, malignant thyroid nodules in 6.2% (6/96). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels (calculated as a percentage above upper limit of the normal range) in patients with thyroid cancer was 2.3-fold higher than in patients without nodular thyroid disease and 2-fold higher than in patients with benign thyroid nodules ($p < 0.012$ and $p < 0.03$, respectively). Malignant neoplasms were more often seen in the elderly (above 60 years of age), compared to younger adults (45 to 60 years) (30.8% and 4.3% of patients, respectively, $p = 0.01$). Male

patients had higher prevalence of thyroid cancer than female (11.1% and 5.1%, respectively). Benign gastrointestinal neoplasms were observed in 51.7% of patients (18% had gastric polyps and 37% colon polyps). Age and duration of acromegaly in patients with gastric neoplasms were higher, than in those without them ($p = 0.015$ and $p = 0.036$, respectively). Colon neoplasms consisted of hyperplastic polyps (33.7%) and colon cancer (3% of patients). Patients with colon neoplasms were 11 years older than those without it ($p = 0.015$). **Conclusion:** Gastrointestinal tract and thyroid gland should be diagnostically assessed in all patients at diagnosis of acromegaly, because of the higher risk of the neoplasms in these patients. The association of higher IGF-1 levels with thyroid cancer indicates that this factor may contribute to carcinogenesis and requires further studies.

Key words: acromegaly, malignant neoplasms, insulin-like growth factor 1, growth hormone, colorectal cancer, thyroid cancer

For citation: Dreval AV, Chikh ID, Trigolosova IV, Nechaeva OA. Prevalence of neoplasms in acromegaly in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):326–32. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-326-332

Received 05 May 2017; Accepted 24 May 2017

Dreval Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Chikh Irina D. – MD, Deputy Chief Physician in Clinical and Diagnostic Operations¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 450 51 60.
E-mail: ichikh72@mail.ru

Trigolosova Irina V. – MD, PhD, Consultative and Diagnostics Department¹

Nechaeva Olga A. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Действие фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла *a* на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 крыс

Южаков В.В.¹ • Романко Ю.С.¹ • Каплан М.А.¹ • Галкин В.Н.¹ • Мажуга А.Г.² • Грин М.А.³ • Бурмистрова Н.В.¹ • Фомина Н.К.¹ • Бандурко Л.Н.¹ • Севанькаева Л.Е.¹ • Яковлева Н.Д.¹ • Ингель И.Э.¹ • Мозеров С.А.¹ • Старовойтова А.В.¹

Актуальность. В последние годы в клинической онкологии все чаще и успешно применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ). Для реализации противоопухолевого эффекта ФДТ ключевую роль играют три нетоксичных компонента: фотосенсибилизатор (ФС), локальное облучение опухоли светом/лазером определенной длины волны, соответствующей пику поглощения сенсибилизатора, и кислород. Образующиеся в ходе фотохимических реакций высокоактивные биологические окислители оказывают деструктивное действие на клетки и сосудистую сеть опухоли с последующей активацией иммунного ответа. Эффективность ФДТ определяется уровнем накопления ФС в опухоли, а также его фотофизическими параметрами и фотохимической активностью. Для создания новых ФС особый интерес представляют природные хлорофиллы и их производные с интенсивным поглощением в длинноволновой области спектра. **Цель** – изучение эффективности и механизма действия ФДТ с применением в качестве ФС конъюгата, содержащего две молекулы дипропоксисбактериопурпуринида с остатком цистамина, на рост и функциональную морфологию солидной соединительнотканной перевиваемой опухоли. **Материал и методы.** Работа выполнена на самках белых

беспородных крыс с имплантированной подкожно саркомой М-1. ФС вводили крысам опытной группы внутривенно. ФДТ проводили в период максимального индекса контрастности опухоль/здоровая ткань после введения ФС. Критерием эффективности действия ФДТ было изменение коэффициента роста/регрессии опухолей. Методы исследования включали иммуноокрашивание на PCNA и CD31, определение митотической активности и апоптотической гибели опухолевых клеток, а также компьютерный анализ микроскопических изображений. **Результаты.** На фоне ФДТ с новым ФС зарегистрировано снижение коэффициента роста опухолевых узлов в 16 раз. Показано, что фотоиндуцированное противоопухолевое действие обусловлено разрушением сосудистого русла саркомы М-1, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток. В ранние сроки после ФДТ деструкция микроциркуляторного русла и фотоцитостатический шок опухолевых клеток с последующим развитием некроза, по-видимому, обусловлены прямым воздействием лазерного излучения на сенсибилизированные клеточные элементы паренхимы и стромы опухолей. **Заключение.** Конечный результат ФДТ определяется последовательностью деструктивных

и воспалительных изменений в паренхиме опухоли и окружающих тканях, а также пролиферативным потенциалом выживших после лечения опухолевых клеток. Возможно, из-за недостаточно эффективной концентрации сенсибилизатора в отдельных слабо васкуляризованных участках саркомы М-1 сохраняются выжившие опухолевые клетки, которые определяют рецидивирующий рост новообразований после ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, производное бактериохлорофилла *a*, саркома М-1, некроз, иммуногистохимия, PCNA, CD31

Для цитирования: Южаков ВВ, Романко ЮС, Каплан МА, Галкин ВН, Мажуга АГ, Грин МА, Бурмистрова НВ, Фомина НК, Бандурко ЛН, Севанькаева ЛЕ, Яковлева НД, Ингель ИЭ, Мозеров СА, Старовойтова АВ. Действие фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла *a* на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 крыс. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):333–47. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-333-347

Поступила 21.04.2017;
принята к публикации 29.05.2017



Южаков Вадим Васильевич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией радиационной патоморфологии¹
✉ 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 635 79 71. E-mail: yuzh_vad@mail.ru

Романко Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела¹

Каплан Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом фотодинамической диагностики и терапии¹

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, профессор, директор¹

Мажуга Александр Георгиевич – д-р хим. наук, профессор, кафедра органической химии химического факультета²

Грин Михаил Александрович – д-р хим. наук, профессор, кафедра химии и технологии биологически активных соединений тонкого органического синтеза³

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский технологический университет»; 119571, г. Москва, пр. Вернадского, 86, Российская Федерация

Фотодинамическая терапия (ФДТ) считается перспективным методом лечения целого ряда онкологических заболеваний вследствие малой инвазивности, высокой избирательности поражения, низкой токсичности вводимых препаратов и отсутствия риска развития тяжелых местных и системных осложнений [1, 2]. Для реализации противоопухолевого эффекта ФДТ ключевую роль играют три нетоксичных компонента: фотосенсибилизатор (ФС), локальное облучение опухоли светом/лазером определенной длины волны, соответствующей пику поглощения сенсибилизатора, и кислород [1, 3, 4]. ФДТ включает в себя введение ФС, его накопление в ткани опухоли и последующее воздействие лазерным излучением на сенсибилизированные ткани. Образующиеся в ходе фотохимических реакций при межмолекулярном переносе энергии от возбужденного светом сенсибилизатора к кислороду ткани высокоактивные биологические окислители оказывают деструктивное действие на клетки и сосудистую сеть опухоли с последующей активацией иммунного ответа [3–5]. По существующим представлениям, включение того или иного механизма в реализацию противоопухолевого эффекта ФДТ определяется локализацией и уровнем накопления ФС в опухоли, а также его фотофизическими параметрами и фотохимической активностью [6].

Сегодня при создании новых ФС для лечения крупных, глубокозалегающих опухолей особый интерес представляют природные хлорофиллы и их производные с интенсивным поглощением в длинноволновой области спектра [7, 8].

Цель данного исследования – изучение механизма действия ФДТ с применением в качестве ФС конъюгата, содержащего две молекулы дипропоксикарбиопурпуринимида с остатком цистамина (дисульфид-БПИ) [9], на рост и функциональную морфологию солидной соединительнотканной перевиваемой опухоли, а также анализ эффективности воздействия на разрушение сосудов, пролиферативную активность и гибель клеток саркомы М-1.

Материал и методы

Работа выполнена с соблюдением международных рекомендаций (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (CIOMS. Geneva, 1985) на самках белых беспородных крыс с имплантированной подкожно с внешней стороны бедра саркомой М-1 от животного-опухоленосителя.

Перевивку саркомы и определение объема опухолей осуществляли по ранее описанной нами методике [10]. При достижении объемов опухолей 0,8–1,5 см³ животных распределяли на две группы – контрольную и опытную (по 20 особей в каждой).

Дисульфид-БПИ вводили крысам опытной группы внутрибрюшинно из расчета 2,5 мг/кг массы тела. ФДТ проводили в период максимального индекса контрастности опухоль/здоровая ткань через 2,5–3 часа после введения ФС. Для лазерного облучения использовали терапевтический полупроводниковый лазер «Латус» (длина волны излучения 810 нм). Плотность энергии лазерного облучения – 300 Дж/см², плотность мощности – 0,51 Вт/см².

В контрольной группе животных выводили из опыта на 12-, 14-, 23- и 32-е сутки после перевивки; в опытной группе – через 1, 3, 12 и 21 сутки после ФДТ по 5 особей на каждый срок для изучения функциональной морфологии саркомы М-1. Критерием эффективности действия ФДТ было изменение коэффициента роста/регрессии опухолей (КРО), вычисляемого по формуле: $(V_i - V_0) / V_0$, где V_0 – объем опухоли в день экспериментального воздействия, V_i – объем опухоли через i сутки.

Опухолевые узлы выделяли под тиопенталовым наркозом. Ткань опухоли фиксировали 24 часа в кислой жидкости Буэна, обезвоживали и заливали в Гистомикс. Общую гистологию саркомы М-1 изучали на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования на серийных срезах проводили методом биотин-экстравидин-пероксидазного комплекса с использованием моноклональных мышинных антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток – PCNA (клон PC10, “Thermo Fisher scientific”, 1:200), конъюгированных с биотином, и поликлональных кроличьих антител к маркеру эндотелия – адгезионной молекулы тромбоцит/эндотелиальной клетки-1 – PECAM-1 (CD31, M-20-R, “Santa Cruz”, 1:20) согласно ранее описанным нами методам [9].

Интегральные показатели, включающие объемное содержание структурных компонентов опухолевых узлов, рассчитывали с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений с применением программы AnalySIS 5.0 (“Soft Imaging System GmbH”, Германия) [9]. Относительную фракцию пролиферирующих клеток в паренхиме опухоли определяли по формуле: $\Phi_{PCNA} (\%) = V_{PCNA} / V_{VPO} \times 100$, где V_{PCNA} – объемное содержание PCNA-положительной



опухолевой ткани, а V_{VIO} – объемное содержание жизнеспособной паренхимы опухолей при окрашивании гематоксилином и эозином. Митотический индекс и индекс апоптоза в зонах роста опухолевых узлов определяли по стандартной методике при иммерсионном увеличении микроскопа при подсчете не менее 3000 клеток.

Ангиоархитектуру саркомы М-1 при иммуноокрашивании на CD31 оценивали согласно принципам, описанным в работах [11, 12]. Качественные характеристики сосудов определяли в перитуморальной области и в «горячих точках» (“hot spots”), представляющих зоны солидного строения паренхимы опухоли, содержащие наибольшее количество капилляров и мелких венул. Перитуморальная область включала периферический край опухолей и окружающую их соединительную ткань.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Рассчитанные параметры описательной статистики представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); разброса между наименьшим и наибольшим значением показателя в выборке (Min–Max). Для оценки уровня значимости межгрупповых различий полученных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Рост и функциональная морфология саркомы М-1 в контроле

В контрольной группе рост саркомы М-1 соответствовал кривой, характерной для большинства быстрорастущих экспериментальных новообразований (рис. 1). Наиболее интенсивный рост опухолевых узлов наблюдался до 23-х суток и носил экспоненциальный характер. В период от 11 до 32 суток КРО по средним значениям составил 37,2. Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки саркомы представлены в таблице.

В экспоненциальной фазе роста паренхима саркомы М-1 имела солидный тип строения с оксифильными участками спонтанного некроза в центральных отделах опухолевых узлов (рис. 2А). В зонах роста саркомы М-1 отчетливо выражен градиент снижения интенсивности иммуноокрашивания ядер опухолевых клеток на PCNA от периферии к центру опухолевых узлов

(рис. 2Б). В периферических зонах опухолевые клетки были диссоциированы друг от друга (рис. 3А). В полях солидного строения наблюдались относительно многочисленные фигуры митоза и единичные клетки, погибающие путем апоптоза (рис. 3В). Пролиферирующие клетки с положительной реакцией их ядер на PCNA располагались как в периферических зонах (рис. 3Б), так и в участках солидного строения (рис. 3Г) опухолей, концентрируясь вокруг сосудов.

В перитуморальной зоне микроциркуляторное русло состояло из тонкостенных сосудов капиллярного и синусоидного типа. От венул, располагающихся в здоровой ткани, ответвлялись капиллярные петли, врастающие в паренхиму опухоли (см. рис. 3А). Сосуды, врастающие в паренхиму саркомы М-1, выстланы уплощенным эндотелием с реакцией их ядер на PCNA (см. рис. 3Б). Типичная картина распределения сосудов, иммуноокрашенных на CD31, в локусах васкулогенеза и в «горячей точке» паренхимы показана на рис. 3Д, Е.

Результаты количественного анализа исследованных параметров саркомы М-1 на 12- и 14-е сутки после перевивки даны в таблице. На 23-и сутки после перевивки объем опухолевых узлов увеличился до $12,4 \pm 2,7 \text{ см}^3$. PCNA-положительная паренхима просматривалась в основном в виде тяжелой по периферии опухолей (рис. 2В, Г). В зонах экспансивного роста саркомы М-1 (рис. 4А) и в участках солидного строения (рис. 4В) визуализировались области неравномерного иммуноокрашивания ядер опухолевых клеток на PCNA (рис. 4Б, Г). В паренхиме чаще встречались микроочаги некроза и усиливался полиморфизм опухолевых клеток (см. рис. 4В). В перитуморальной области видны участки повышенной васкуляризации (см. рис. 4А). В солидной зоне паренхимы сосуды выстланы уплощенным эндотелием с PCNA-положительными ядрами (см. рис. 4Б, Г). На срезах, иммуноокрашенных на CD31, многочисленные кровеносные сосуды располагались как в перитуморальной области (рис. 4Д), так и в паренхиме (рис. 4Е). В локусах ангиогенеза солидного строения паренхимы видны уплощенные, иногда разветвленные микрососуды с четкими контурами.

В центре опухолевых узлов определялись поля спонтанного некроза, заполненные клеточным детритом. По периферии зон некроза и на границе с сохранившейся жизнеспособной паренхимой просматривались скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Бурмистрова Нелли Владиславовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., заведующая лабораторией экспериментальной фотодинамической терапии¹

Фомина Наталья Константиновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория радиационной патоморфологии¹

Бандурко Любовь Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория радиационной патоморфологии¹

Севаньяева Лариса Евгеньевна – ст. науч. сотр., лаборатория радиационной патоморфологии¹

Яковлева Нина Дмитриевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаборатория радиационной патоморфологии¹

Ингель Ирина Эдуардовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория радиационной патоморфологии¹

Мозеров Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, заведующий клинико-морфологическим отделом¹

Старовойтова Анна Владимировна – мл. науч. сотр., лаборатория экспериментальной фотодинамической терапии¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, Российская Федерация



Количественные характеристики исследованных параметров саркомы М-1 в контроле и после фотодинамической терапии с применением дисульфидного производного бактериопурпуринамида

| Показатель | Группа | ¹ Срок после перевивки саркомы М-1, сутки / ² Время после ФДТ, сутки | | | |
|--|----------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | ¹ 12 / ² 1 | ¹ 14 / ² 3 | ¹ 23 / ² 12 | ¹ 32 / ² 21 |
| Объем опухолей, см ³ | Контроль | 1,22±0,18; 0,7–1,68 | 1,6±0,26; 1,2–2,62 | 12,4±2,7; 5–18,7 | 36±3,7; 22,1–41,6 |
| | ФДТ | 1,13±0,18; 0,76–1,77 | 0,59±0,09**; 0,41–0,94 | 0,44±0,18**; 0,03–1,06 | 3,84±1,9**; 0–9,9 |
| Объемное содержание паренхимы опухолей при окрашивании гематоксилином и эозином, % | Контроль | 68,5±5,5; 55,1–86,2 | 69,7±3,6; 59,2–76,4 | 55,6±3,1; 47,2–63,6 | 43,4±3; 31,8–47,6 |
| | ФДТ | 39,3±11*; 7,4–66,1 | 23,4±6,3**; 7,5–41 | 29±10,4; 7,9–64,9 | 49,3±19,5; 2,4–90,3 |
| Объемное содержание паренхимы опухолей при иммуноокрашивании на PCNA, % | Контроль | 48,8±4,7; 38,9–66,8 | 56,6±4,6; 42,8–67,7 | 40,2±3,1; 27,4–50,3 | 28,7±2,5; 20,6–35,6 |
| | ФДТ | 10,4±4,8**; 0–27,1 | 10,8±4,1**; 0,6–19,6 | 14,5±6,6*; 0–33,6 | 26,8±11,8; 0–53,3 |
| Объемное содержание PCNA-положительных клеток в паренхиме опухолей (Ф _{PCNA}), % | Контроль | 71,1±2,5; 63,4–77,5 | 80,7±3,1; 72,4–90,7 | 72±5,1; 58,1–81,8 | 66,1±2,9; 59–76,4 |
| | ФДТ | 26,1±11,2**; 0–52,9 | 38±12,4**; 5–71,1 | 38,8±12,1*; 0–66,8 | 33,1±13,5*; 0–59 |
| Объемное содержание зон некроза, % | Контроль | 31,5±5,5; 13,8–45,4 | 30,3±3,6; 23,5–40,8 | 44,4±3,1; 36,4–52,8 | 56,6±3; 52,4–68,2 |
| | ФДТ | 60,7±11*; 33,9–92,6 | 76,6±6,3**; 59–92,5 | 71±10,4; 35,1–92,1 | 50,7±19,5; 9,7–97,6 |
| Митотический индекс, % | Контроль | 1,9±0,2; 1,35–2,4 | 1,84±0,04; 1,76–1,98 | 1,94±0,22; 1,22–2,35 | 1,9±0,03; 1,83–1,96 |
| | ФДТ | 1,18±0,23*; 0,64–1,82 | 1,84±0,11; 1,62–2,12 | 1,78±0,19; 1,40–2,02 | 1,94±0,14; 1,77–2,23 |
| Индекс апоптоза, % | Контроль | 0,29±0,02; 0,22–0,37 | 0,31±0,02; 0,25–0,34 | 0,37±0,06; 0,21–0,57 | 0,41±0,02; 0,37–0,48 |
| | ФДТ | 0,39±0,04; 0,28–0,5 | 0,43±0,01*; 0,4–0,47 | 0,42±0,09; 0,25–0,55 | 0,39±0,09; 0,31–0,56 |

ФДТ – фотодинамическая терапия

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); разброса между наименьшим и наибольшим значением показателя в выборке (Min–Max)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим контролем

По данным морфометрии (см. таблицу), у крыс контрольной группы на 23-и сутки роста саркомы М-1 содержание паренхимы с PCNA-положительными клетками снизилось до $40,2 \pm 3,1\%$, а спонтанного некроза повысилось до $44,4 \pm 3,1\%$. В периферических зонах, определяющих рост опухолей, митотический индекс

опухолевых клеток составил $1,94 \pm 0,22\%$, а апоптотический индекс – $0,37 \pm 0,06\%$.

В терминальной стадии роста саркомы М-1, на 32-е сутки после ее перевивки, объем опухолевых узлов у особей контрольной группы вырос до $36 \pm 3,7$ см³. Большинство опухолей прорастало кожу, при этом на поверхности наиболее крупных



Рис. 1. Рост саркомы М-1 в контроле и после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринамида

новообразований появлялись обширные трофические изъявления с отторжением некротических масс.

Паренхима саркомы М-1 просматривалась преимущественно в проксимальной части опухолевых узлов в виде тяжелой неравномерной ширины и цилиндров по ходу сохранившихся сосудов (рис. 2Д, Е). Заметно усиливалась зональная неоднородность строения опухолевой ткани (рис. 5А, В). В зонах солидного строения наблюдались признаки усиления гипоксии саркомы с дистрофическими изменениями в паренхиме, цитолитической деструкцией опухолевых клеток и увеличением содержания микроочагов спонтанного некроза. На препаратах, иммуноокрашенных на PCNA, выявлялась неравномерность распределения пролиферирующих опухолевых клеток в зонах роста опухолевых узлов (рис. 5Б, Г).

В перитуморальных областях были видны многочисленные очаги васкуляризации (рис. 5Д). В участках солидного строения опухолевой ткани капилляры, как правило, имели щелевидную форму (рис. 5Е).

Центральные области опухолевых узлов были представлены обширными сливными полями некроза, заполненными распадающимися опухолевыми клетками, клеточным детритом и межклеточной жидкостью.

Согласно результатам количественного анализа, в терминальной стадии роста саркомы М-1 содержание паренхимы опухолей снизилось до $43,4 \pm 3\%$. Расчетное значение Φ_{PCNA} в паренхиме, митотический индекс и индекс апоптоза опухолевых клеток изменились не существенно (см. табл.).

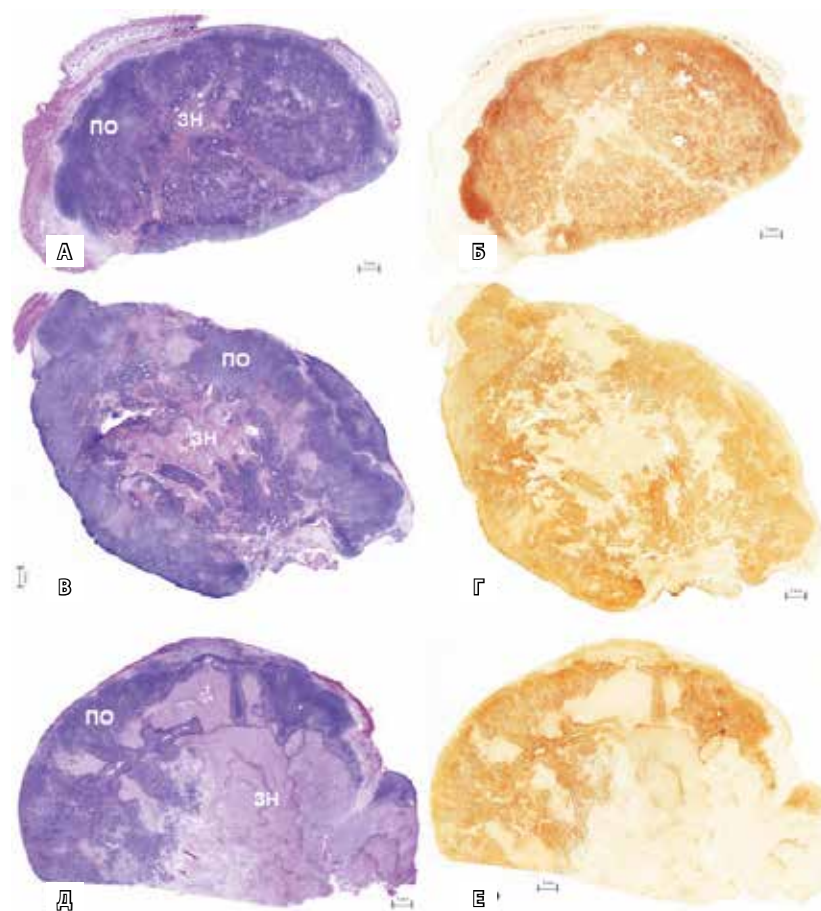


Рис. 2. Гистологический рисунок опухолевых узлов и пролиферативная активность клеток саркомы М-1 на серийных срезах в контроле на 14-е (А, Б), 23-и (В, Г) и 32-е (Д, Е) сутки после перевивки; ПО – паренхима опухоли, ЗН – зоны спонтанного некроза. А, В, Д – окрашивание гематоксилином и эозином; Б, Г, Е – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA

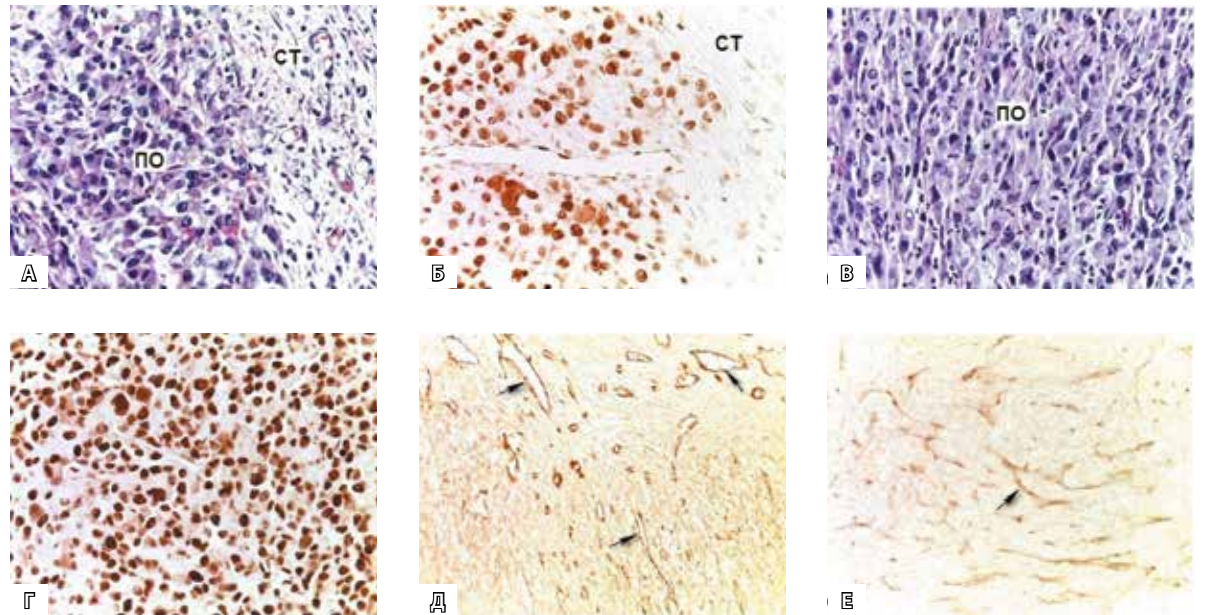


Рис. 3. Функциональная морфология саркомы М-1 в контроле на 12-е сутки после перевивки. **А** – гистология опухоли в периферической зоне (ПО – паренхима опухоли, СТ – соединительная ткань); **Б** – пролиферативная активность клеток в зоне роста опухоли; **В** – зона солидного строения опухоли; **Г** – пролиферативная активность опухолевых клеток в зоне солидного строения. **А, В** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 (стрелки) в перитуморальной зоне (**Д**) и в «горячей точке» паренхимы (**Е**); **А–Г** × 140, **Д, Е** × 70

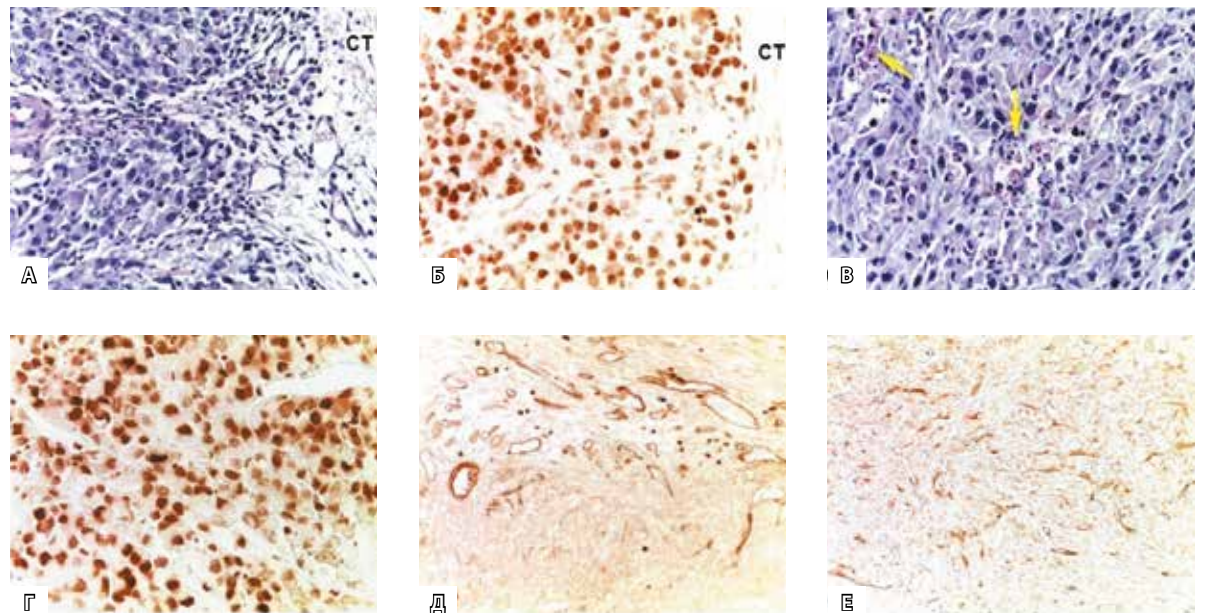


Рис. 4. Функциональная морфология саркомы М-1 в контроле на 23-е сутки после перевивки. **А** – зона роста опухоли с врастанием сосудов в ее паренхиму (СТ – соединительная ткань); **Б** – пролиферирующие опухолевые клетки в зоне роста; **В** – микроочаги некроза (стрелки) в зоне солидного строения опухоли; **Г** – пролиферация опухолевых клеток в зоне солидного строения. **А, В** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 в перитуморальной зоне (**Д**) и в «горячей точке» паренхимы (**Е**); **А–Г** × 140, **Д, Е** × 70

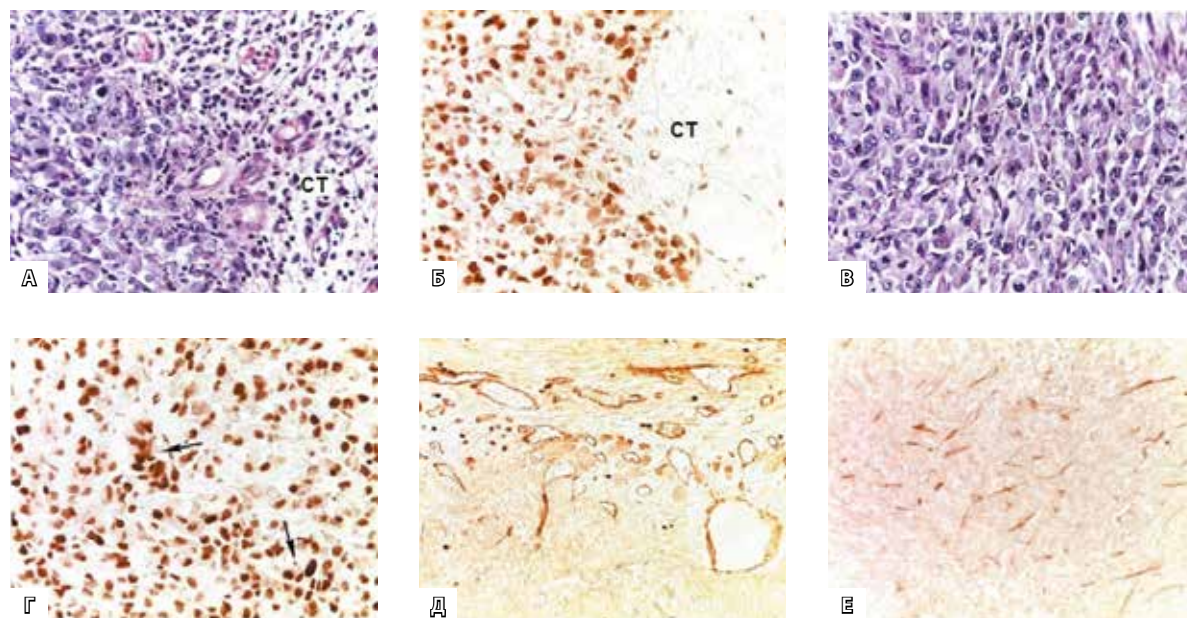


Рис. 5. Функциональная морфология саркомы М-1 в контроле на 32-е сутки после перевивки. **А** – гистология опухоли в периферической зоне (СТ – соединительная ткань); **Б** – пролиферативная активность опухолевых клеток в зоне роста; **Б'** – зона сплошного строения опухоли; **Г** – пролиферация опухолевых клеток в зоне сплошного строения (стрелками показаны просветы сосудов). **А, Б** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 в перитуморальной зоне (**Д**) и в «горячей точке» паренхимы (**Е**); **А-Г** × 140, **Д, Е** × 70

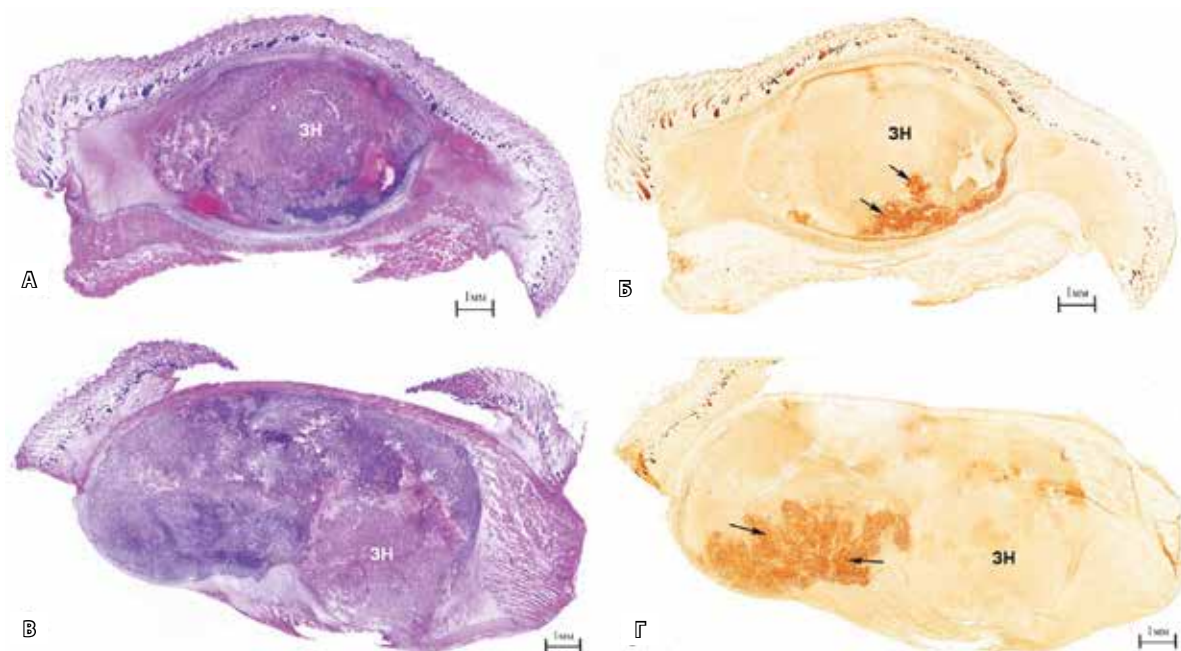


Рис. 6. Гистологический рисунок опухолевых узлов (**А, Б**) и пролиферативная активность клеток саркомы М-1 (**Б, Г**) на серийных срезах через 1 сутки после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринамида; ЗН – зоны некроза, стрелками показаны участки пролиферации опухолевых клеток. **А, Б** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA

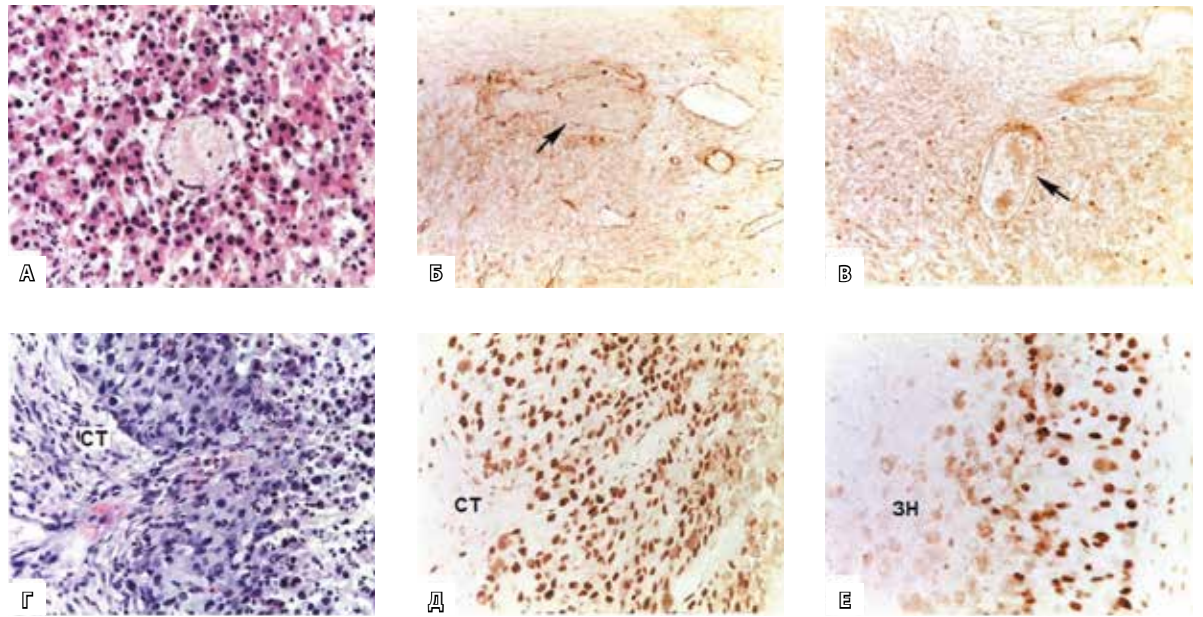


Рис. 7. Функциональная морфология саркомы М-1 через 1 сутки после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринамида. **А** – зона коагуляционного некроза; **Б, Б'** – деструкция стенок сосудов (стрелки); **Г** – фрагмент опухоли в периферической зоне (СТ – соединительная ткань). **Д–Е** – пролиферативная активность опухолевых клеток в участках сохранившейся паренхимы (ЗН – зона индуцированного некроза). **А, Г** – окрашивание гематоксилином и эозином; иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 в перитуморальной зоне (**Б**) и в «горячей точке» паренхимы (**Б'**). **Д, Е** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; **А, Г, Д, Е** × 140, **Б, Б'** × 70

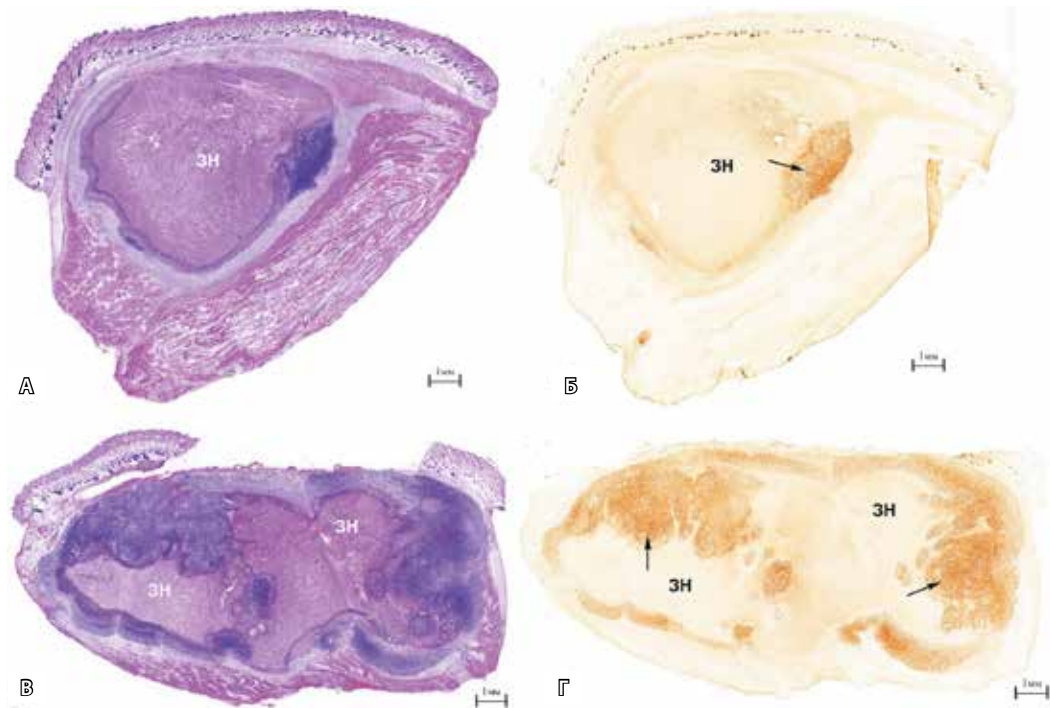


Рис. 8. Гистологический рисунок опухолевых узлов (**А, Б**) и пролиферативная активность клеток саркомы М-1 (**Б, Г**) на серийных срезах через 3 суток после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринамида; ЗН – зоны некроза, стрелками показаны участки пролиферации опухолевых клеток. **А, Б** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA

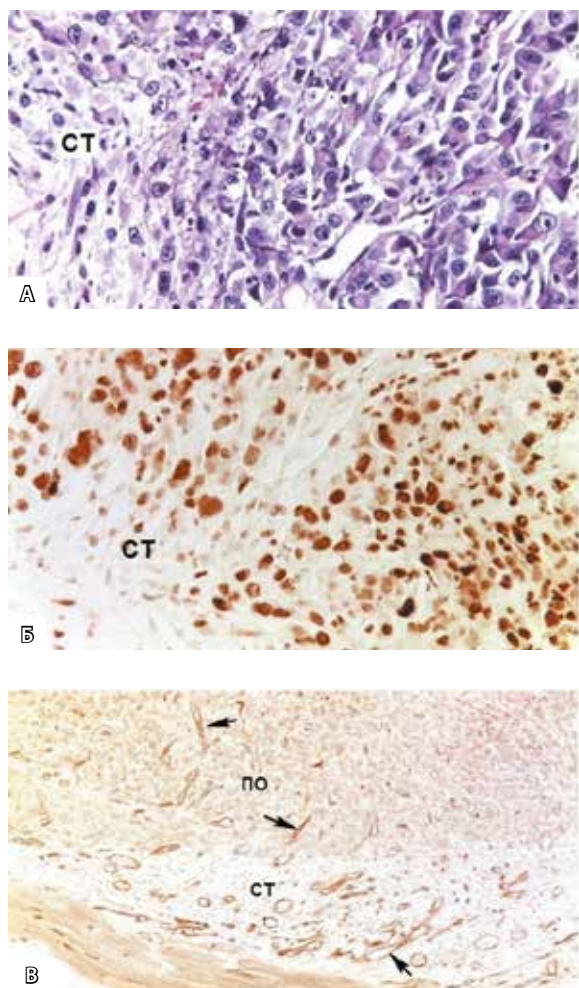


Рис. 9. Функциональная морфология саркомы М-1 через 3 суток после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринамида. **А** – гистология опухоли в периферической зоне, окрашивание гематоксилином и эозином; **Б** – пролиферативная активность опухолевых клеток на серийном срезе (СТ – соединительная ткань), иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; **В** – иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 (стрелки) в перитуморальной зоне (ПО – паренхима опухоли). **А, Б** × 200, **В** × 50

Рост и функциональная морфология саркомы М-1 после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринамида. Как видно из рис. 1, уже на 3-и сутки после ФДТ наблюдалось отчетливое замедление роста саркомы М-1. К 12-м суткам зарегистрирована регрессия опухолевых узлов с последующим возобновлением их роста. В период до 12 суток КРО стал «отрицательным», а его значение – 0,61 – свидетельствовало о высокой противоопухолевой эффективности ФДТ с дисульфид-БПИ. В исследованном интервале времени от начала

эксперимента до 21-х суток темп роста опухолей снизился в 16 раз – КРО составил 2,3.

Через 1 сутки после ФДТ на обзорных препаратах обширные зоны опухолей были представлены полями дистрофически измененной и некротизированной ткани с кровоизлияниями и очагами плазматического пропитывания (рис. 6А, В). В некоторых случаях глубина повреждения достигала основания опухолевых узлов. Фрагменты паренхимы саркомы М-1 с пролиферирующими опухолевыми клетками сохранялись в виде узких полосок на границе с подкожной клетчаткой и небольших разветвленных островков в основании опухолей (рис. 6Б, Г).

Значительная часть опухолевой ткани представлена полями коагуляционного некроза с эозинофильными контурами погибших сосудов (рис. 7А). Результаты иммуноокрашивания на CD31 свидетельствовали, что разрушение тканевых структур саркомы М-1 связано с деструкцией стенок сосудистого русла (рис. 7Б, В). При ИГХ-окрашивании на PCNA видно, что в периферических участках паренхимы (рис. 7Г) выжившие после ФДТ опухолевые клетки сохраняют репопуляционный потенциал (рис. 7Д, Е).

Согласно результатам морфометрии (см. табл.), через 1 сутки после ФДТ статистически значимо относительно контроля снижалось содержание паренхимы, окрашенной гематоксилином и эозином, Φ_{PCNA} и митотической активности опухолевых клеток в 1,7, 2,7 и 1,6 раза соответственно.

На 3-и сутки после ФДТ в 2 случаях наблюдалась картина субтотальной деструкции опухолей (рис. 8А). В 3 опухолевых узлах паренхима саркомы М-1 сохранялась в виде отдельных тяжей и фрагментов (рис. 8В), расположенных в основном по периферии, чаще над подлежащей мышечной тканью. Выжившие на этот срок опухолевые клетки локализовались поблизости от соединительной ткани и, судя по окрашиванию их ядер на PCNA, сохраняли пролиферативный потенциал (рис. 8Б, Г).

В сохранившихся участках опухолевой ткани часть клеток выглядели сжатыми и имели гиперхромный вид, другие подвергались лизису. Однако в периферических зонах саркомы М-1, прилегающих к соединительной ткани, опухолевые клетки мало отличались от «интактных» (рис. 9А), а их ядра показывали интенсивное иммуноокрашивание на PCNA (рис. 9Б).

Отчетливо визуализировалось замещение зон фотодинамического повреждения грануляционной тканью с интенсивным ангиогенезом. Из

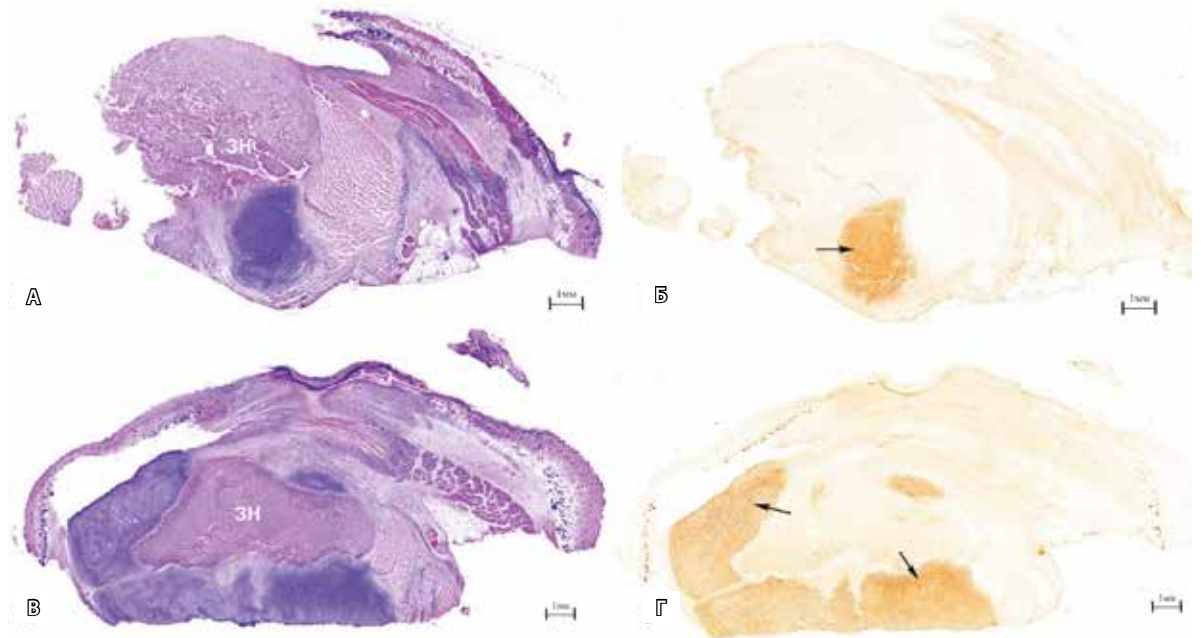


Рис. 10. Гистологический рисунок опухолевых узлов (**А, В**) и пролиферативная активность клеток саркомы М-1 (**Б, Г**) на серийных срезах через 12 суток после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринимида; ЗН – зоны некроза, стрелками показаны участки пролиферации опухолевых клеток. **А, В** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA

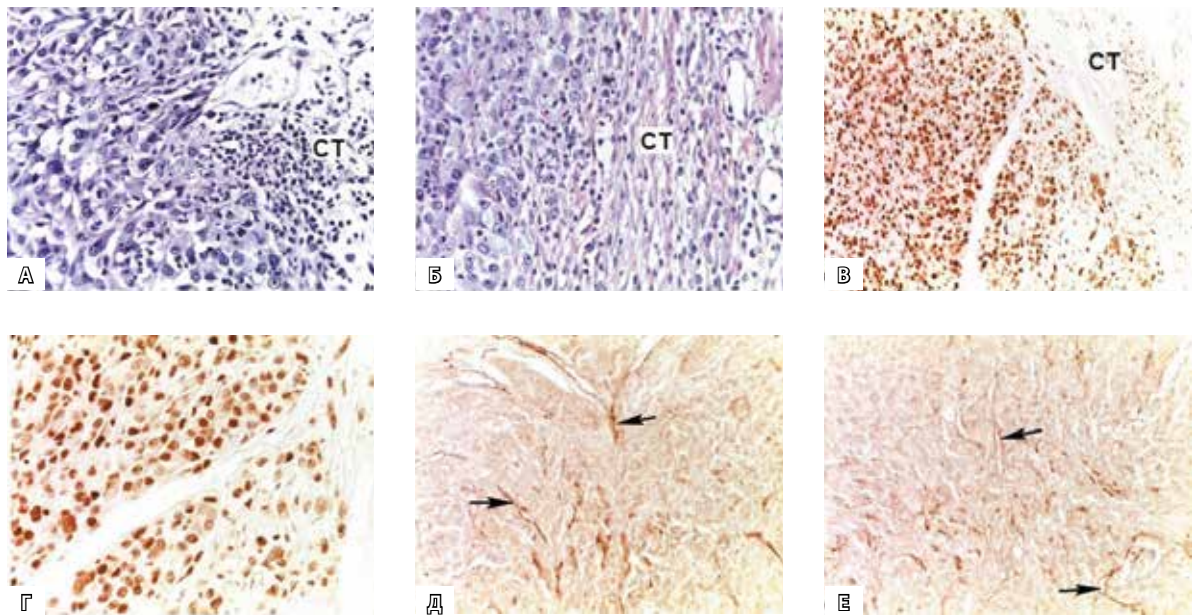


Рис. 11. Функциональная морфология саркомы М-1 через 12 суток после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринимида. **А, Б** – инфильтрация перитуморальной соединительной ткани лимфоидными элементами, окрашивание гематоксилином и эозином (СТ – соединительная ткань); **Б, Г** – пролиферативная активность опухолевых клеток в зоне рецидивирующего роста, иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 (стрелки) в перитуморальной зоне (**Д**) и «горячей точке» паренхимы (**Е**). **А, Б, Г** × 140, **В, Д, Е** × 70

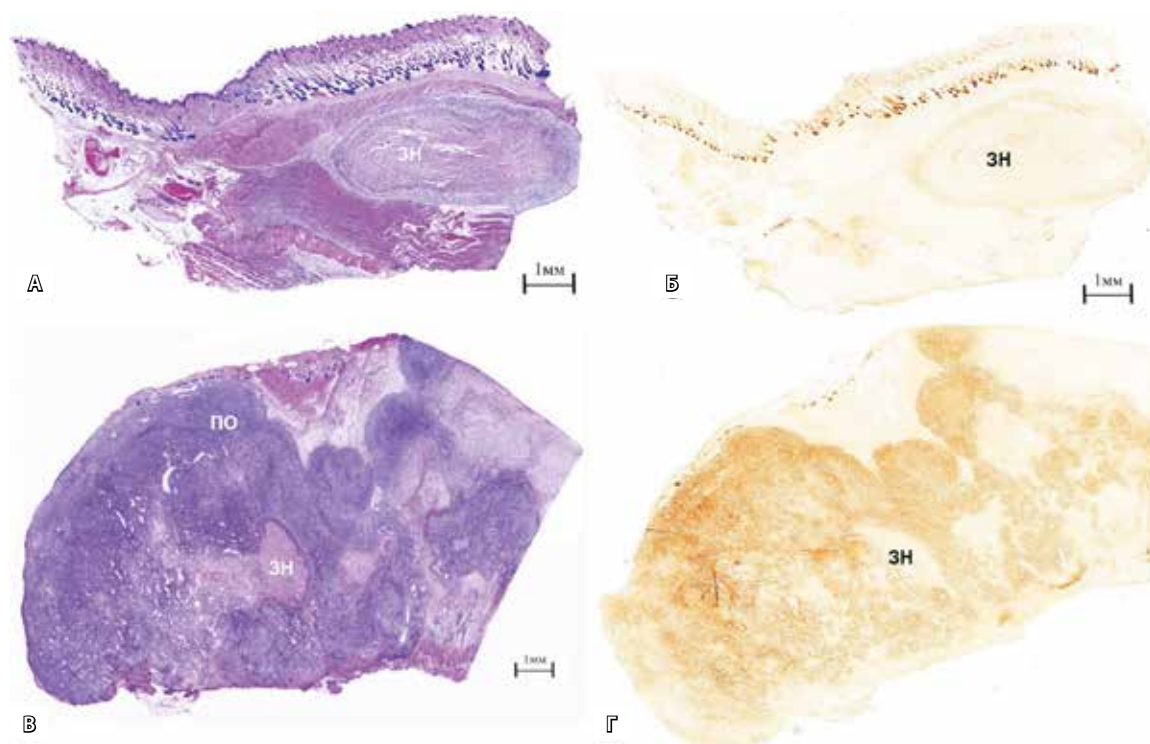


Рис. 12. Гистологический рисунок опухолевых узлов (**А, В**) и пролиферативная активность клеток саркомы М-1 (**Б, Г**) на серийных срезах через 21 сутки после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринимида. **А** – полная деструкция опухоли; **Б** – мультифокальный рост опухоли (ЗН – зоны некроза, ПО – паренхима опухоли). **А, В** – окрашивание гематоксилином и эозином; **Б, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA

разрастающейся соединительной ткани в сохранившиеся островки опухолевой ткани врастали многочисленные микрососуды (рис. 9В). На серийных срезах видно: как только соединительная ткань и капиллярная сеть достигали опухолевых клеток, последние начинали активно пролиферировать.

На 3-и сутки после ФДТ содержание паренхимы опухолей снизилось до $23,4 \pm 6,3\%$ ($p < 0,01$ относительно контроля), однако Φ_{PCNA} увеличилась относительно предыдущего срока в 1,5 раза. Повышение репопуляционной активности опухолевых клеток и их митотического индекса указывало на усиление репаративных процессов, обусловленных, по-видимому, прорастанием капиллярных петель до выживших после ФДТ опухолевых клеток, восстановлением микроциркуляторного русла в ранее поврежденных участках и реоксигенацией паренхимы.

Начиная с 12-х суток после ФДТ поврежденная поверхность кожи в зоне облучения покрыта плотными темно-коричневыми, слегка вдавленными в центре струпами. Под струпами видны язвы, иногда доходившие до середины

опухолевых узлов. У 3 особей выявлен повторный рост опухолей. При микроскопическом исследовании видно, что рецидивирующий рост носил как моно-, так и мультифокальный характер (рис. 10).

По морфофункциональным и количественным характеристикам в этот период рецидивирующего роста саркомы опухолевые клетки практически не отличались от соответствующего контроля (см. табл., рис. 11), однако Φ_{PCNA} была достоверно ниже, чем в контроле. Обращала особое внимание интенсивная инфильтрация соединительной ткани, замещающей погибшие ткани и окружающей опухолевые узлы, лимфоидными элементами (см. рис. 11А, Б). Иногда в области соединительнотканной капсулы скопления лимфоцитов формировали лимфоцитарные островки. В местах инфильтрации лимфоцитами часть опухолевых клеток подвергалась лизису. Периферия опухолей была заполнена активно пролиферирующими клетками (рис. 11В), концентрирующимися вокруг врастающих сосудов (рис. 11Г) с характерной для саркомы М-1 ангиоархитектоникой (рис. 11Д, Е).

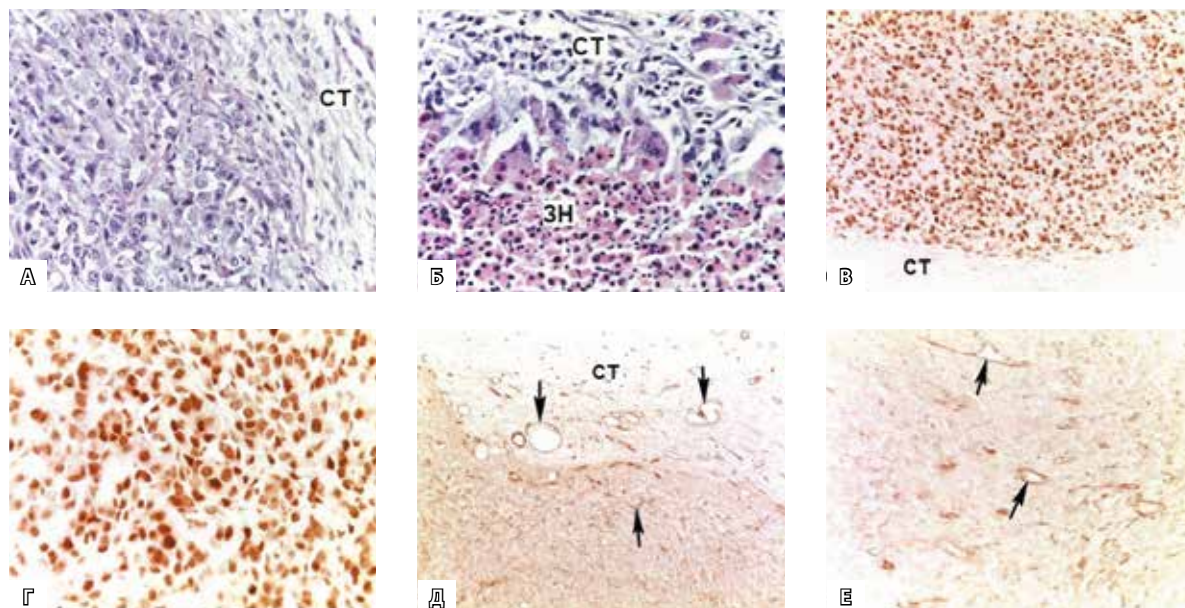


Рис. 13. Функциональная морфология саркомы М-1 на 21-е сутки после фотодинамической терапии с дисульфидным производным бактериопурпуринимида. **А** – гистология опухоли в зоне рецидивирующего роста (СТ – соединительная ткань); **Б** – элиминация погибших клеток макрофагами (ЗН – зона некроза); **В, Г** – пролиферативная активность опухолевых клеток в зоне рецидивирующего роста. **А, Б** – окрашивание гематоксилином и эозином; **В, Г** – иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA; иммуногистохимическая реакция эндотелия сосудов с антителами к CD31 (стрелки) в перитуморальной зоне (**Д**) и «горячей точке» паренхимы (**Е**). **А, Б, Г** × 140, **В, Е** × 70, **Д** × 35

На 21-е сутки после ФДТ у 2 крыс выявлена полная деструкция опухолей (рис. 12А, Б) с замещением их периферии фиброзной тканью. Мультифокальный рост саркомы М-1 (рис. 12В, Г) отмечен у 3 крыс. Периферические зоны роста с репопулирующими опухолевыми клетками (рис. 13А, В, Г) имели типичное строение. По периметру очагов некроза концентрировались полиморфно-ядерные лейкоциты и крупные многоядерные макрофаги, элиминирующие погибшие опухолевые клетки (рис. 13Б).

При иммуноокрашивании на CD31 в перитуморальной области были видны очаги неоангиогенеза с вращанием сосудов в паренхиму (рис. 13Д), а в «горячих точках» солидного строения опухолевой ткани – многочисленные неравномерно расширенные ветвящиеся капилляры (рис. 13Е).

Обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует, что дисульфид-БПИ обладает высокой противоопухолевой активностью *in vivo* при ФДТ солидной соединительнотканной опухоли. Как известно, для избирательного разрушения опухолей или для длительного сдерживания их роста при ФДТ требуется сочетание четырех основных факторов: гибель опухолевых клеток, разрушение

сосудов опухолей, воспалительная реакция и иммунный ответ организма [13]. Кроме того, следует учитывать избирательность накопления ФС в паренхиме солидных опухолей в связи с особенностями их васкуляризации и формирования микроциркуляторного русла [9]. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, рост опухоли полностью зависит от неоваскуляризации, а сосудистые аномалии и формирующееся микроокружение не только способствуют прогрессии солидных неоплазий, но и могут привести к снижению эффективности химиотерапии, лучевой терапии и иммунотерапии [14, 15]. Аномальное кровоснабжение опухоли также препятствует адекватному накоплению и распределению в опухолях ФС. Очевидно, что на избирательность накопления и достижение максимально эффективных концентраций ФС в опухолевой ткани влияют индивидуальные особенности ангиоархитектоники и физиологии солидных новообразований. Одной из причин, по которой опухолевые клетки избегают прямого повреждающего действия ФДТ, является неравномерность распределения сенсibilизатора в достаточных концентрациях в отдельных участках быстрорастущих и склонных к спонтанной некротизации опухолях с аномальным



кровоснабжением. Именно поэтому в саркоме М-1, подвергнутой ФДТ, сохраняются выжившие опухолевые клетки, определяющие в последующем ее рецидивирование. В этой связи считаем целесообразным обратить особое внимание на необходимость усиления избирательности подведения используемого ФС к опухолевым клеткам, возможно, путем превентивного локального усиления микроциркуляции в паренхиме [9]. Активация гемодинамики в опухолях с неадекватным кровоснабжением до введения сенсibilизатора дает дополнительные факторы усиления эффективности ФДТ.

Ранее мы отмечали [4], что характерной особенностью ФДТ является интенсивное развитие воспалительной реакции и быстрая элиминация погибших опухолевых клеток с замещением этих участков соединительной тканью. Этот процесс сопровождается активным неоангиогенезом – образованием разветвленной сети новых капилляров. Можно полагать, что ангиогенез в зонах сохранившихся жизнеспособными опухолевых клеток способствует их выживанию и/или активирует их пролиферацию. Так, по нашим наблюдениям, в ранние сроки после ФДТ в некоторых опухолях выжившие клетки локализуются поблизости от сохранившихся сосудов соединительной ткани, окружающей опухолевые узлы. И не случайно в понимании биологии злокачественных новообразований и их таргетного лечения все большую роль исследователи отводят клеточным и молекулярным механизмам опухолевого ангиогенеза [16] и перспективам применения антиангиогенных мероприятий при ФДТ [17, 18].

По данным литературы, сильная воспалительная реакция и активированная ФДТ иммунная защита организма против опухолей представляют одно из центральных событий в механизме деструкции опухоли и включают комплексный ряд взаимодействующих специфических и неспецифических реакций разных типов клеток, способных эффективно уничтожить опухолевые клетки путем цитолитических и апоптотических

механизмов [13, 19]. Результаты наших исследований также свидетельствуют, что индукторные факторы, включающие воспалительную реакцию в зоне фотодинамического воздействия с активацией клеток микроокружения – макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, оказывают влияние на опухолевые клетки в период рецидивирующего роста саркомы М-1.

Заключение

Противоопухолевое действие ФДТ с дисульфид-БПИ обусловлено разрушением сосудистого русла, ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток путем некроза. В ранние сроки после ФДТ снижение пролиферативной активности опухолевых клеток, развитие коагуляционного некроза, а также деструкция микроциркуляторного русла, по-видимому, обусловлены прямым действием продуктов фотохимических реакций используемого сенсibilизатора на соответствующие внутриклеточные структуры и механизмы. Не вызывает сомнения и вклад гипоксии, быстро развивающейся в условиях не только нарушения гемодинамики, но и уменьшения уровня кислорода в процессе фотохимической реакции. Конечный результат ФДТ с дисульфид-БПИ определяется последовательностью деструктивных и воспалительных изменений в паренхиме опухолей и окружающих тканях, а также пролиферативным потенциалом выживших после лечения опухолевых клеток. Не исключено, что по причине неравномерности распределения сенсibilизатора в достаточно эффективной концентрации в отдельных слабо васкуляризованных участках саркомы М-1 сохраняются выжившие опухолевые клетки, определяющие рецидивирующий рост новообразований после ФДТ.

Полученные результаты указывают на перспективность применения нового ФС для ФДТ солидных злокачественных новообразований, возможно, в сочетании с имеющимися ингибиторами ангиогенеза. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Каплан МА, Капинус ВН, Попучиев ВВ, Романко ЮС, Ярославцева-Исаева ЕВ, Спиченкова ИС, Шубина АМ, Боргуль ОВ, Горанская ЕВ. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. Радиация и риск. 2013;22(3):115–23.
- Филоненко ЕВ, Серова ЛГ. Фотодинамическая терапия в клинической практике. Biomedical Photonics. 2016;5(2):26–37.
- Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(6):917–27. doi: 10.1517/14656566.2.6.917.
- Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Фомина НК, Михина ЛН, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Действие фотодинамической терапии с Фотодитазином на рост и функциональную морфологию саркомы М-1. Лазерная медицина. 2005;9(4):41–7.
- Pervaiz S. Reactive oxygen-dependent production of novel photochemotherapeutic agents. FASEB J. 2001;15(3):612–7. doi: 10.1096/fj.00-0555rev.
- Kessel D, Dougherty TJ. Agents used in photodynamic therapy. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy. 1999;10(1):19–24.



7. Grin MC, Mironov AF, Shtil AC. Bacteriochlorophyll a, and its derivatives: chemistry and perspectives for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8(6):683–97. doi: 10.2174/187152008785133128.
8. Пантюшенко ИВ, Грин МА, Якубовская РИ, Плотникова ЕА, Морозова НБ, Цыганков АА, Миронов АФ. Новый высокоэффективный ИК-фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии рака. Тонкие химические технологии. 2014;9(3):3–10.
9. Южаков ВВ, Бурмистрова НВ, Фомина НК, Бандурко ЛН, Севаньяева ЛЕ, Старовойтова АВ, Яковлева НД, Цыганова МГ, Ингель ИЭ, Островерхов ПВ, Каплан МА, Грин МА, Мажуга АГ, Миронов АФ, Галкин ВН, Романко ЮС. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла а. *Biomedical Photonics.* 2016;5(4):4–14.
10. Южаков ВВ, Хавинсон ВХ, Кветной ИМ, Фомина НК, Кузнецова МН. Кинетика роста и функциональная морфология саркомы М-1 у интактных крыс и после гамма-облучения. *Вопросы онкологии.* 2001;47(3):328–34.
11. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(1):1–8. doi: 10.1056/NEJM199101033240101.
12. Al-Najar A, Al-Sanabani S, Korda JB, Hegele A, Bolenz C, Herbst H, Jönemann KP, Naumann CM. Microvessel density as a prognostic factor in penile squamous cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2012;30(3):325–9. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.03.016.
13. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(12):889–905.
14. Rak JW, St Croix BD, Kerbel RS. Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis and cancer therapy. *Anticancer Drugs.* 1995;6(1):3–18.
15. Goel S, Duda DG, Xu L, Munn LL, Boucher Y, Fukumura D, Jain RK. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev.* 2011;91(3):1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
16. Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):763–75. doi: 10.1007/s00401-012-1066-5.
17. Ferrario A, von Tiehl KF, Rucker N, Schwarz MA, Gill PS, Gomer CJ. Antiangiogenic treatment enhances photodynamic therapy responsiveness in a mouse mammary carcinoma. *Cancer Res.* 2000;60(15):4066–9.
18. Gomer CJ, Ferrario A, Luna M, Rucker N, Wong S. Photodynamic therapy: combined modality approaches targeting the tumor microenvironment. *Lasers Surg Med.* 2006;38(5):516–21. doi: 10.1002/lsm.20339.
19. Каплан МА, Романко ЮС, Попучиев ВВ, Южаков ВВ, Бандурко ЛН, Михина ЛН, Фомина НК, Малыгина АИ, Ингель ИЭ. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с Фотодитазин. *Лазерная медицина.* 2005;9(2):46–54.
1. Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul OV, Goranskaya EV. Photodynamic therapy: results and prospects. *Radiation and Risk.* 2013;22(3):115–23. Russian.
2. Filonenko EV, Serova LG. Photodynamic therapy in clinical practice. *Biomedical Photonics.* 2016;5(2):26–37. Russian.
3. Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(6):917–27. doi: 10.1517/14656566.2.6.917.
4. Kaplan MA, Romanko YS, Popuchiev VV, Yuzhakov VV, Bandurko LN, Fomina NK, Mikhina LN, Malygina AI, Ingel IE. Action of photodynamic therapy with photoditazin on growth and functional morphology of sarcoma M-1. *Lazernaya meditsina [Laser Medicine].* 2005;9(4):41–7. Russian.
5. Pervaiz S. Reactive oxygen-dependent production of novel photochemotherapeutic agents. *FASEB J.* 2001;15(3):612–7. doi: 10.1096/fj.00-0555rev.
6. Kessel D, Dougherty TJ. Agents used in photodynamic therapy. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy.* 1999;10(1):19–24.
7. Grin MC, Mironov AF, Shtil AC. Bacteriochlorophyll a, and its derivatives: chemistry and perspectives for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8(6):683–97. doi: 10.2174/187152008785133128.
8. Pantyushenko IV, Grin MA, Yakubovskaya RI, Plotnikova EA, Morozova NB, Tsygankov AA, Mironov AF. The novel highly effective IR-photosensitized for photodynamic therapy of cancer. *Fine Chemical Technologies.* 2014;9(3):3–10. Russian.
9. Yuzhakov VV, Burmistrova NV, Fomina NK, Bandurko LN, Sevanykaeva LE, Starovoytova AV, Yakovleva ND, Tsyganova MG, Ingel IE, Ostroverkhov PV, Kaplan MA, Grin MA, Mazhuga AG, Mironov AF, Galkin VN, Romanko YS. Morphofunctional characteristics of rat sarcoma M-1 after photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll a derivative. *Biomedical Photonics.* 2016;5(4):4–14. Russian.
10. Iuzhakov VV, Khavinson VK, Kvetnoy IM, Fomina NK, Kuznetsova MN. Growth kinetics and functional morphology of M-1 sarcoma in rats before and after gamma-irradiation. *Problems in Oncology.* 2001;47(3):328–34. Russian.
11. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(1):1–8. doi: 10.1056/NEJM199101033240101.
12. Al-Najar A, Al-Sanabani S, Korda JB, Hegele A, Bolenz C, Herbst H, Jönemann KP, Naumann CM. Microvessel density as a prognostic factor in penile squamous cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2012;30(3):325–9. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.03.016.
13. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photody-



Effect of photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll *a* derivative on growth and functional morphology of rat sarcoma M-1

Yuzhakov V.V.¹ • Romanko Yu.S.¹ • Kaplan M.A.¹ • Galkin V.N.¹ • Majouga A.G.² • Grin M.A.³ • Burmistrova N.V.¹ • Fomina N.K.¹ • Bandurko L.N.¹ • Sevankaeva L.E.¹ • Yakovleva N.D.¹ • Ingel I.E.¹ • Mozerov S.A.¹ • Starovoytova A.V.¹

Background: In recent years, the method of photodynamic therapy (PDT) has been increasingly used in clinical oncology. Three non-toxic components play a key role in realization of the anti-tumor effect of PDT: a photosensitizer (PS), local irradiation of the tumor with light/laser of a certain wavelength corresponding to the sensitizer absorption peak, and oxygen. The highly reactive biological oxidants formed during photochemical reactions exert a destructive effect on cells and tumor vasculature with subsequent activation of the immune response. Efficiency of PDT is determined by the level of PS accumulation in tumors, as well as by its photophysical parameters and photochemical activity. To create a new PS, natural chlorophylls and their derivatives with intense absorption in the long-wave region of the spectrum are of particular interest. **Aim:** To study the efficacy and mechanism of PDT action (using a conjugate containing two molecules of dipropoxy-bacteriopurpurinimide with a cystamine residue as a PS) on the growth and functional morphology of transplanted solid connective tissue tumor. **Materials and methods:** The study was carried out in female white outbred rats with subcutaneously implanted sarcoma M-1. PS was injected to rats of the experimental group intraperitoneally. PDT was performed during the maximal index of tumor/healthy tissue contrast after the administration of the PS. The criterion of PDT efficacy was a change in the tumor growth/regression coefficient. The research methods included immunohistochemistry for PCNA and CD31, evaluation of mitotic activity and apoptosis of tumor cells, as well as computer analysis of microscopic images. **Results:** After PDT with the new PS, a 16-fold decrease of

growth coefficient of tumor nodes was registered. The photo-induced antitumor effect was shown to be due to destruction of sarcoma M-1 vascular bed, rapid inhibition of proliferative activity and devitalization of tumor cells. At early stages after PDT, destruction of the microvasculature and photo-cytostatic shock of tumor cells with subsequent development of necrosis appears to be caused by direct influence of the light flux on sensitized cellular elements in tumor parenchyma and stroma. **Conclusion:** The final result of PDT is determined by the sequence of destructive and inflammatory changes in the tumor parenchyma and surrounding tissues, as well as by a proliferative potential of malignant cells surviving after treatment. The surviving tumor cells, which determine the recurrent growth of neoplasms after PDT, are still present, maybe due to an insufficient concentration of the sensitizer in certain weakly vascularized areas of sarcoma M-1.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, bacteriochlorophyll *a* derivative, sarcoma M-1, necrosis, immunohistochemistry, PCNA, CD31

For citation: Yuzhakov VV, Romanko YuS, Kaplan MA, Galkin VN, Majouga AG, Grin MA, Burmistrova NV, Fomina NK, Bandurko LN, Sevankaeva LE, Yakovleva ND, Ingel IE, Mozerov SA, Starovoytova AV. Effect of photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll *a* derivative on growth and functional morphology of rat sarcoma M-1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):333–47. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-333-347

Received 21 April 2017; Accepted 29 May 2017

Yuzhakov Vadim V. – MD, PhD, Head of Laboratory of Radiation Pathomorphology¹

✉ 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluzhskaya oblast', 249036, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 635 79 71. E-mail: yuzh_vad@mail.ru

Romanko Yuriy S. – MD, PhD, Professor, Head of Scientific and Organizational Department¹

Kaplan Mikhail A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Photodynamic Diagnosis and Therapy¹

Galkin Vsevolod N. – MD, PhD, Professor, Director¹

Majouga Aleksandr G. – PhD (in Chemistry), Professor, Chair of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry²

Grin Mikhail A. – PhD (in Chemistry), Professor, Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Substances Produced by Fine Organic Synthesis³

Burmistrova Nelly V. – PhD (in Biology), Senior Researcher, Head of Laboratory of Experimental Photodynamic Therapy¹

Fomina Natalia K. – PhD (in Biology), Senior Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology¹

Bandurko Lyubov N. – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology¹

Sevankaeva Larisa E. – Senior Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology¹

Yakovleva Nina D. – PhD (in Biology), Leading Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology¹

Ingel Irina E. – PhD (in Biology), Senior Researcher, Laboratory of Radiation Pathomorphology¹

Mozerov Sergey A. – MD, PhD, Head of Clinico-Morphological Department¹

Starovoytova Anna V. – Research Assistant, Laboratory of Experimental Photodynamic Therapy¹

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluzhskaya oblast', 249036, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Moscow Technological University; 86 Vernadskogo prospekt, Moscow, 119571, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Полинеоплазии у больных увеальной меланомой по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (два клинических случая)

Авакян К.В.¹ • Саакян С.В.¹ • Амирян А.Г.¹ • Асланиди И.П.² • Мухортова О.В.²

Наряду с ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и рентгенографией органов грудной клетки для диагностики метастатической болезни у пациентов с увеальной меланомой все шире используют позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Представлены два клинических наблюдения второй злокачественной опухоли (синхронной полинеоплазии – рака толстой кишки), ставшие случайной находкой при выполнении ПЭТ/КТ исследования больным увеальной

меланомой с целью исключения генерализации опухолевого процесса. Показано, что наиболее информативным методом диагностики и мониторинга больных увеальной меланомой является гибридная технология ПЭТ/КТ, которая позволяет в рамках одного исследования помимо оценки распространенности метастатического процесса диагностировать вторые злокачественные опухоли на ранней стадии.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастаз, ПЭТ/КТ, полинеоплазия

Для цитирования: Авакян КВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Асланиди ИП, Мухортова ОВ. Полинеоплазии у больных увеальной меланомой по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (два клинических случая). Альманах клинической медицины. 2017;45(4):348–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-348-351

Поступила 18.05.2017;

принята к публикации 30.05.2017

Увеальная меланома – наиболее распространенная среди взрослого населения первичная злокачественная внутриглазная опухоль с серьезным жизненным прогнозом [1–3]. Несмотря на успешное локальное лечение первичной увеальной меланомы, смертность пациентов вследствие развития метастатической болезни остается высокой [1, 4, 5].

Для ранней диагностики метастатической болезни при увеальной меланоме и мониторинга больных наиболее широкое применение получили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки [3, 6–9]. Однако ряд исследований показали, что в обнаружении метастатической увеальной меланомы эти скрининговые методы обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [4, 6, 8, 10].

Как известно, при развитии заболевания функциональные изменения предшествуют появлению структурных нарушений [11, 12]. В связи с этим в последние десятилетия все большее распространение в клинической практике приобретает метод радионуклидной диагностики, основанный на принципах молекулярной визуализации, – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной

томографией (КТ; ПЭТ/КТ) [4, 6]. С ее помощью можно одновременно оценивать метаболические (по данным ПЭТ) и структурные (по данным КТ) изменения в органах и тканях, благодаря чему заболевания выявляют на более ранних стадиях по сравнению с методами структурной визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ) [3, 6–10, 13]. Другим преимуществом применения ПЭТ/КТ считается возможность обследования всего тела при однократном исследовании, что позволяет диагностировать сочетанные процессы, в том числе опухолевые, часто протекающие без клинических проявлений.

Риск обнаружения первично-множественных опухолей у больных увеальной меланомой составляет до 16% случаев. При этом могут встречаться как одна, так и две и более сопутствующие вторые злокачественные опухоли, наиболее часто локализующиеся в органах пищеварительной, респираторной и мочеполовой систем. Вторые злокачественные опухоли в преобладающем большинстве случаев выявляются после локального лечения увеальной меланомы [14]. Ниже представлены два клинических наблюдения полинеоплазий у больных увеальной меланомой, диагностированных при проведении ПЭТ/КТ обследования.

Авакян Карине

Вардановна – аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

✉ 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 912 58 98.
E-mail: karinochka-1990@mail.ru

Саакян Светлана

Владимировна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Амирян Ануш

Гамлетовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Асланиди Ираклий

Павлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом ядерной диагностики²

Мухортова Ольга

Валентиновна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отдела ядерной диагностики²

¹ ФГБУ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135, Российская Федерация

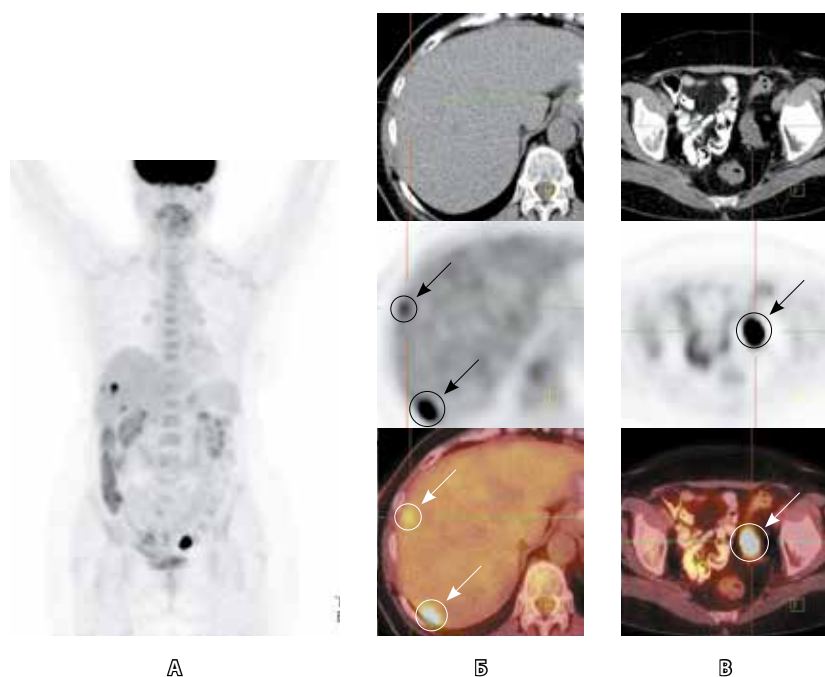


Рис. 1. Первичная больная Г. 69 лет с новообразованием хориоидеи OS, стадия IIВ – Т3а. **А** – виртуальное 3D-изображение по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); **Б, В** (сверху вниз) – изображения, полученные в результате компьютерной томографии (КТ), ПЭТ и фузионированное ПЭТ/КТ изображение. Стрелками указаны выделенные окружностью патологические очаги гиперметаболической активности: **Б** – в неотчетливых гиподенсных образованиях, локализованных подкапсульно и в паренхиме печени (до 17×11 мм, SUVmax=10,9); **В** – в сигмовидной кишке (25×18 мм, SUVmax=50,8)

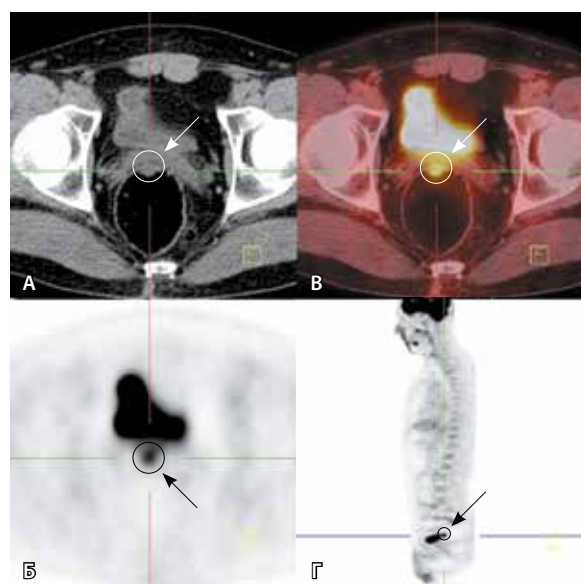


Рис. 2. Больной К. 43 лет через 4 месяца после брахитерапии OS по поводу увеальной меланомы стадии IIA – Т2а. **А** – компьютерная томограмма (КТ), **Б** – позитронно-эмиссионная томограмма (ПЭТ), **В** – фузионированное ПЭТ/КТ изображение, **Г** – сагиттальная проекция ПЭТ-изображения. Патологический очаг (13×5 мм) гиперметаболической активности (SUVmax=6,5) в стенке прямой кишки выделен окружностью и обозначен стрелкой

Клиническое наблюдение 1

Больная Г. 69 лет обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза (OS). Помимо основных (офтальмологических), были жалобы на периодически

возникающий дискомфорт в животе, задержку стула. По результатам комплексного клиничко-инструментального обследования выявлено новообразование хориоидеи больших размеров. Учитывая размеры образования, предложена энуклеация OS. Для исключения генерализации опухолевого процесса пациентке проведена КТ органов брюшной полости, по результатам которой выявлены кисты и гемангиомы печени.

При более углубленном обследовании – ПЭТ/КТ в режиме «всего тела» с 18F-фтор-2-дезоксид-глюкозой (¹⁸F-FDG) – получены данные, свидетельствующие о наличии активной специфической ткани во множественных образованиях печени, локализованных подкапсульно (в S7, S8) и в паренхиме (в S6), размером до 17×11 мм (SUVmax=10,9) (рис. 1). Выявленные очаги в печени указывали на метастатический процесс, который был подтвержден гистологически после исследования биопсийного материала. Кроме того, по данным ПЭТ/КТ выявлен патологический очаг гиперметаболической активности в сигмовидной кишке (размером 25×18 мм, SUVmax=50,8), что говорило о специфическом характере поражения. Результаты колоноскопии с биопсией патологической ткани подтвердили наличие второй злокачественной опухоли – высокодифференцированной аденокарциномы сигмовидной кишки.

Таким образом, у пациентки одновременно с выявлением увеальной меланомы больших размеров и множественным метастатическим поражением печени подтверждена вторая злокачественная опухоль (синхронная полинеоплазия).

Клиническое наблюдение 2

Больной К. 43 лет обратился с жалобами на снижение зрения OS, направительный диагноз – «новообразование хориоидеи». Пациент обследован по органам (УЗИ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки), очаговой патологии не обнаружено. При осмотре диагноз внутриглазной меланомы OS подтвержден, проведено органосохраняющее лечение – брахитерапия.

При плановом обследовании через 4 месяца после локального лечения увеальной меланомы больной жалоб не предъявлял. Отмечена положительная динамика после брахитерапии в виде уменьшения размеров опухоли. По результатам ПЭТ/КТ данных за метастатическое поражение не получено, однако обнаружен патологический очаг гиперметаболической активности в стенке прямой кишки (размером 13×5 мм, SUVmax=6,5), в связи с чем пациенту было рекомендовано дополнительное обследование (рис. 2). Больному выполнена ректороманоскопия с последующим хирургическим лечением. Морфологическое заключение – малигнизированная ворсинчатая опухоль прямой кишки.

В представленном наблюдении вторая злокачественная опухоль (синхронная полинеоплазия)



выявлена после локального лечения увеальной меланомы.

Обсуждение

Увеальная меланوما – грозное заболевание, имеющее неблагоприятный жизненный прогноз вследствие высокого метастатического потенциала опухоли. С учетом этого раннее выявление и лечение метастатической болезни представляется весьма актуальной проблемой [1–5].

Диагностика полинеоплазий у больных увеальной меланомой представляется важной еще и потому, что риск развития второй злокачественной опухоли у них выше, чем в популяции здоровых людей [6, 9, 13, 15, 16]. Обнаружение первично-множественных образований у пациентов с увеальной меланомой при помощи рутинных диагностических методов (рентгенографии, УЗИ и КТ) нередко происходит на поздней стадии заболевания [9, 13, 15]. Применение современного метода радионуклидной диагностики ПЭТ/КТ позволяет диагностировать сопутствующие злокачественные опухоли на более ранней стадии [12], что и продемонстрировано нами в представленных клинических наблюдениях.

В литературе имеются единичные данные о возможности применения ПЭТ/КТ в выявлении вторых злокачественных опухолей у пациентов с увеальной меланомой, частота обнаружения среди обследованных больных составила от 3,3

до 4,3%. Наиболее частая локализация второй злокачественной опухоли – легкие и толстая кишка [13, 15]. Важно также отметить, что как в опубликованных работах, так и в нашем исследовании вторая злокачественная опухоль была случайной находкой – в отсутствие каких-либо жалоб со стороны больных или клинической симптоматики, а также при отрицательных данных по результатам других инструментальных методов визуализации (УЗИ органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки). Этот факт заслуживает особого внимания и подчеркивает необходимость раннего и наиболее полного комплексного диагностического обследования пациентов с увеальной меланомой с целью раннего выявления злокачественных процессов и определения дальнейшей тактики ведения и лечения больных.

Заключение

Сегодня ПЭТ/КТ стал ведущим методом в диагностике злокачественных новообразований. Благодаря своему очевидному преимуществу – возможности одномоментного обследования в режиме «всего тела», у пациентов с увеальной меланомой помимо оценки наличия отдаленных метастазов в органах-мишенях ПЭТ/КТ позволяет на ранней стадии диагностировать вторые злокачественные опухоли, а значит, своевременно предпринимать адекватные лечебные мероприятия. ☺

Источник финансирования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками; конфликт интересов, связанный с данным исследованием, отсутствует.

Участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом.

Литература

1. Саакян СВ, Ширина ТВ. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. Опухоли головы и шеи. 2012;(2): 53–6. doi: <http://dx.doi.org/10.17650/2222-1468-2012-0-2-53-56>.
2. Саакян СВ, Пантелева ОГ, Ширина ТВ. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. Российский офтальмологический журнал. 2012;(2):55–8.
3. Hui KH, Pfeiffer ML, Esmaeli B. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors. Saudi J Ophthalmol. 2012;26(4): 365–71. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.08.008.
4. Авакян КВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Асланиди ИП, Мухортова ОВ. Роль современных методов исследования в ранней диагностике метастазов у пациентов с увеальной меланомой. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2016;6(4):8–18. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-8-18.
5. Назарова ВВ, Орлова КВ, Утяшев ИА, Мазуренко НН, Демидов ЛВ. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы. Злокачественные опухоли. 2014;(4):54–61. doi: 10.18027/2224-5057-2014-4-54-61.
6. Finger PT, Kurlı M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. Br J Ophthalmol. 2005;89(10): 1270–4. doi: 10.1136/bjo.2005.069823.
7. Reddy S, Kurlı M, Tena LB, Finger PT. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. Br J Ophthalmol. 2005;89(10):1265–9. doi: 10.1136/bjo.2005.066399.
8. Kurlı M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 2005;140(2):193–9. doi: 10.1016/j.ajo.2005.02.051.
9. Finger PT, Kurlı M, Wesley P, Tena L, Kerr KR, Pavlick A. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. Br J Ophthalmol. 2004;88(8):1095–7. doi: 10.1136/bjo.2003.039289.
10. Казимирова ЕГ, Гришина ЕЕ. Ранняя диагностика метастатической увеальной меланомы: современные возможности и перспективы развития (обзор литературы). Современная онкология. 2008;(1):37–41.
11. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. J Clin Oncol. 2006;24(20):3282–92. doi: 10.1200/JCO.2006.06.6068.
12. Wood KA, Hoskin PJ, Saunders MI. Positron emission tomography in oncology: a review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007;19(4):237–55. doi: 10.1016/j.clon.2007.02.001.
13. Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, Kivelä T, Finger PT. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. Eur J Ophthalmol. 2012;22(2):236–43. doi: 10.5301/ejo.5000049.
14. Láins I, Bartosch C, Mondim V, Healy B, Kim IK, Husain D, Miller JW. Second Primary Neoplasms in Patients With Uveal Melanoma: A SEER Database Analysis. Am J Ophthalmol. 2016;165:54–64. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.022.
15. Chin K, Finger PT, Kurlı M, Tena LB, Reddy S. Second cancers discovered by (18)FDG PET/CT imaging for choroidal melanoma. Optometry. 2007;78(8):396–401. doi: 10.1016/j.optm.2007.03.013.
16. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. Int J Cancer. 2001;93(2):155–61. doi: 10.1002/ijc.1317.



References

1. Saakyan SV, Shirina TV. Analysis of metastases and survival rates in patients with uveal melanoma. *Head and Neck Tumors*. 2012;(2):53–6. Russian. doi: 10.17650/2222-1468-2012-0-2-53-56.
2. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;(2): 55–8. Russian.
3. Hui KH, Pfeiffer ML, Esmaeli B. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(4): 365–71. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.08.008.
4. Avakyan KV, Saakyan SV, Amiryany AG, Aslanidi IP, Mukhortova OV. The role of modern methods in early metastases diagnosis in patients with uveal melanoma. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2016;6(4):8–18. Russian. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-8-18.
5. Nazarova VV, Orlova KV, Utyashev IA, Mazurenko NN, Demidov LV. Current trends in therapy of uveal melanoma: review of the problem. *Malignant tumours*. 2014;(4):54–61. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2014-4-54-61.
6. Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10): 1270–4. doi: 10.1136/bjo.2005.069823.
7. Reddy S, Kurli M, Tena LB, Finger PT. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10):1265–9. doi: 10.1136/bjo.2005.066399.
8. Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):193–9. doi: 10.1016/j.ajo.2005.02.051.
9. Finger PT, Kurli M, Wesley P, Tena L, Kerr KR, Pavlick A. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):1095–7. doi: 10.1136/bjo.2003.039289.
10. Kazimirova EG, Grishina EE. Early diagnosis of metastatic uveal melanoma: state-of-the-art opportunities and promises (review of the literature). *Journal of Modern Oncology*. 2008;(1):37–41. Russian.
11. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol*. 2006;24(20):3282–92. doi: 10.1200/JCO.2006.06.6068.
12. Wood KA, Hoskin PJ, Saunders MI. Positron emission tomography in oncology: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(4):237–55. doi: 10.1016/j.clon.2007.02.001.
13. Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, Kivelä T, Finger PT. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(2):236–43. doi: 10.5301/ejo.5000049.
14. Láíns I, Bartosch C, Mondim V, Healy B, Kim IK, Husain D, Miller JW. Second Primary Neoplasms in Patients With Uveal Melanoma: A SEER Database Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:54–64. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.022.
15. Chin K, Finger PT, Kurli M, Tena LB, Reddy S. Second cancers discovered by (18)FDG PET/CT imaging for choroidal melanoma. *Optom*. 2007;78(8):396–401. doi: 10.1016/j.optm.2007.03.013.
16. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *Int J Cancer*. 2001;93(2):155–61. doi: 10.1002/ijc.1317.

Polyneoplasias in uveal melanoma patients detected by positron emission tomography combined with computed tomography (two clinical cases)

Avakyan K.V.¹ • Saakyan S.V.¹ • Amiryany A.G.¹ • Aslanidi I.P.² • Mukhortova O.V.²

In addition to abdominal ultrasound and chest X-ray, positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) has been increasingly used to diagnose metastatic disease in patients with uveal melanoma. We present two clinical cases of the second malignancy (synchronous polyneoplasia, colon cancer) that was eventually found during PET/CT in uveal melanoma patients performed to exclude dissemination of the neoplasm. It was shown that hybrid PET/CT is the most informative method in the diagnosis and monitoring of uveal melanoma patients. During one diagnostic procedure it enables to diagnose early stages of secondary malignancies,

in addition to the assessment of metastatic dissemination.

Key words: uveal melanoma, metastasis, PET/CT, polyneoplasia

For citation: Avakyan KV, Saakyan SV, Amiryany AG, Aslanidi IP, Mukhortova OV. Polyneoplasias in uveal melanoma patients detected by positron emission tomography combined with computed tomography (two clinical cases). *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):348–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-348-351

Received 18 May 2017; Accepted 30 May 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Avakyan Karine V. – PhD Student, Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

✉ 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 912 58 98. E-mail: karinotchka-1990@mail.ru

Saakyan Svetlana V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

Amiryany Anush G. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

Aslanidi Irakliy P. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Nuclear Diagnostics²

Mukhortova Olga V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Nuclear Diagnostics²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation

² A.N. Bakulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery; 135 Roublyevskoe shosse, Moscow, 121552, Russian Federation



Аденома непигментированного цилиарного эпителия у ребенка 13 лет

Саакян С.В.¹ • Амирян А.Г.¹ • Хорошилова-Маслова И.П.¹ • Луговкина К.В.¹

Саакян Светлана Владимировна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Амирян Ануш Гамлетовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии¹
✉ 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 917 98 48.
E-mail: amiryan@yandex.ru

Хорошилова-Маслова Инна Петровна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии¹

Луговкина Ксения Вадимовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела ультразвуковых исследований¹

Аденома непигментированного цилиарного эпителия (НПЦЭ) – редкая внутриглазная опухоль, которая часто ошибочно расценивается как меланома сосудистой оболочки глаза либо неопухольный процесс. В статье дан комплексный клинико-инструментальный и морфологический анализ случая НПЦЭ с ростом в корень радужки и угол передней камеры у ребенка 13 лет. Проведено хирургическое лечение (иридоциклосклерэктомия). Гистологически и иммуногистохимически подтверждена аденома НПЦЭ. Через 6 месяцев после хирургического лечения зрение 1,0, признаков рецидива опухоли не отмечено. Представленное описание расширит представления о клинических проявлениях, данных инструментальной диагностики и морфологической картине аденомы

НПЦЭ, что будет полезно в комплексной диагностике различных внутриглазных новообразований.

Ключевые слова: аденома непигментированного цилиарного эпителия, опухоли цилиарного тела

Для цитирования: Саакян СВ, Амирян АГ, Хорошилова-Маслова ИП, Луговкина КВ. Аденома непигментированного цилиарного эпителия у ребенка 13 лет. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):352–6. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-352-356

Поступила 31.05.2017;
принята к публикации 05.06.2017

¹ ФГБУ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация

Новообразования непигментированного цилиарного эпителия (НПЦЭ) относятся к категории крайне редких внутриглазных опухолей и характеризуются широким разнообразием клинических и морфологических форм. Их диагностика в значительной степени затруднена, необходима дифференциация с рядом неопластических процессов, как правило, с меланомой сосудистой оболочки глаза [1, 2]. Диагноз опухоли обычно ставится на основании данных патоморфологического исследования после ее локальной эксцизии либо энуклеации.

Аденома НПЦЭ – один из редких морфологических вариантов этой группы опухолей. Имеющиеся в литературе публикации носят описательный характер единичных патоморфологических, реже клинических наблюдений.

Цель настоящей работы – на клиническом примере аденомы НПЦЭ у ребенка 13 лет проанализировать результаты клинического,

инструментального и морфологического исследований опухоли.

Материал и методы

Девочка 13 лет направлена в нашу клинику с подозрением на новообразование радужки и цилиарного тела правого глаза. Диагностический поиск включал как клинические, так и инструментальные методы исследования. Больной проведено хирургическое лечение – иридоциклосклерэктомия. Эксцированный материал фиксировался в 10% забуферированном формалине, подвергался гистологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) исследованиям. После заливки в парафине и микротомии парафиновые срезы (5–6 мкм) окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Исследования проводили с помощью микроскопической системы со встроенной цифровой фотокамерой при увеличении в 40–400 раз. Для ИГХ исследования срезы обрабатывали

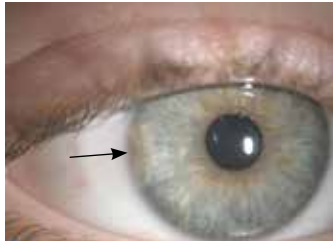


Рис. 1. Биомикроскопическая картина глаза. В наружном отделе глаза у корня определяется слабопигментированное (серовато-коричневого цвета) образование (обозначено стрелкой), которое распространяется в цилиарное тело



Рис. 2. Ультразвуковая биомикроскопия: **А** – меридиональная, **Б** – тангенциальная эхограмма. Определяется иридоцилиарное образование (обозначено стрелкой) с проминенцией 1,5 мм, основанием 2,5 × 3,5 мм, однородной структуры, средней эхогенности. В зоне образования на всем протяжении пигментный листок цилиарных отростков сохранен. Плоская часть цилиарного тела интактна

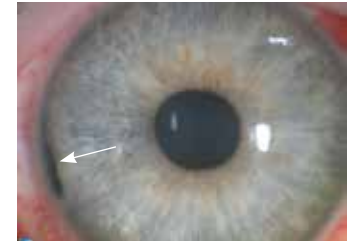


Рис. 3. Биомикроскопическая картина глаза через 1 неделю после иридоциклофотерэктомии. Определяется послеоперационная базальная колобома радужки (обозначена стрелкой)

специфическими антителами к эпителиальным образованиям – цитокератином, нейрогенным образованиям – S-100-антигеном и нейронспецифической энолазой, меланоцитарным опухолям – НМВ-45, а также виментином для мезенхимальных клеток. В работе использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод для выявления иммунного окрашивания (DAKO, Envision System HRD). Контрокраску производили гематоксилином.

Результаты гистологического и иммуногистохимического анализа позволили установить диагноз аденомы НПЦЭ.

Результаты

Из анамнеза известно, что покраснение правого глаза появилось два месяца назад – по месту жительства оно было расценено как конъюнктивит. Больная получала местную антибактериальную и противовоспалительную терапию с положительным эффектом. При последующем осмотре по месту жительства заподозрено новообразование радужки правого глаза, с чем девочка направлена в нашу клинику на консультацию.

При обследовании на остроту зрения установлено: зрение обоих глаз 1,0 с миопической коррекцией. Внутриглазное давление в пределах нормы, поля зрения не изменены. При обследовании в свете щелевой лампы в наружном отделе правого глаза у корня радужки визуализировалась серовато-коричневого цвета опухолевая ткань с нечеткими границами, распространяющаяся в корень радужки и переднюю камеру (рис. 1). В хрусталике, в парацентральной зоне, видны локальные (точечные) помутнения. В стекловидном теле отмечалась нитчатая деструкция. При гониоскопии в зоне локализации образования угол передней камеры закрыт опухолевой тканью, роста патологии вдоль него не выявлено. На глазном дне патологические изменения не определялись.

Ультразвуковая биомикроскопия, проведенная в двух проекциях, подтвердила наличие образования гомогенной структуры, повышенной акустической плотности, локализующегося в иридоцилиарной зоне (с преимущественным вовлечением в процесс отростков цилиарного тела), размеры которого составляли 1,5 × 2,5 × 3,5 мм (рис. 2А, Б).

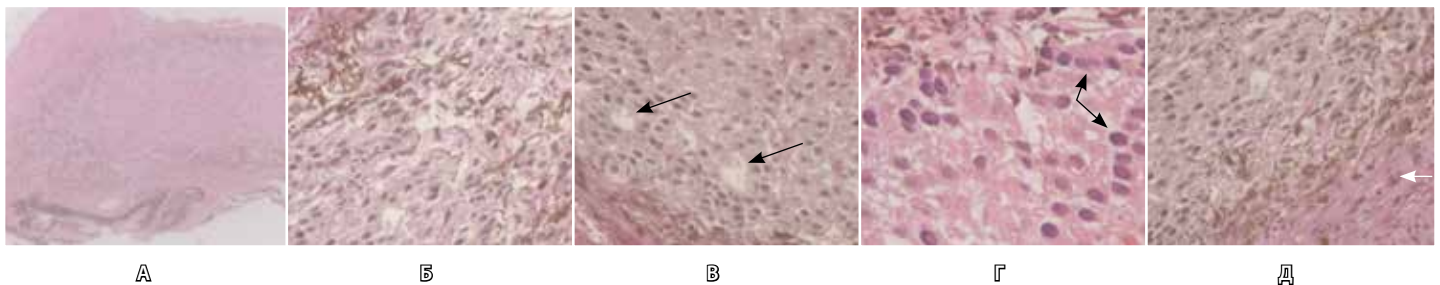


Рис. 4. Морфологическая картина опухоли: **А** – общий вид. Определяется беспигментное узловое образование в цилиарном теле (окраска гематоксилин-эозином, × 40); **Б** – пласты эпителиальных клеток (окраска по Ван-Гизону, × 200); **В** – формирование аденоматозных структур (отмечены стрелками). Клетки опухоли однотипны с округлым или овальным ядром и выраженной цитоплазмой (окраска по Ван-Гизону, × 200); **Г** – трабекулярные структуры в опухоли (отмечены стрелками) (окраска по Ван-Гизону, × 400); **Д** – фиброзная капсула вокруг опухоли (отмечена стрелкой) (окраска по Ван-Гизону, × 200)

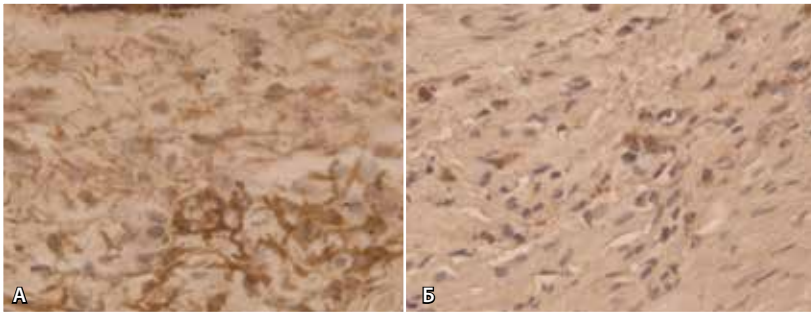


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование аденомы цилиарного тела, стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод: **А** – умеренная экспрессия виментина во многих клетках опухоли (x 400); **Б** – экспрессия цитокератина в единичных клетках опухоли (x 400)



Рис. 6. Через 6 месяцев после хирургического лечения: **А** – биомикроскопическая картина, **Б** – ультразвуковая биомикроскопия. Определяется послеоперационная колобома радужки и цилиарного тела (отмечена стрелками)

Классификация опухолей не пигментированного цилиарного эпителия (Zimmerman L., 1970; [3])

| Врожденные формы | Приобретенные формы |
|--|--|
| Глионейрома | Псевдоаденоматозная гиперплазия |
| Медуллоэпителиома (нетератоидная): | Аденома: |
| <ul style="list-style-type: none"> доброкачественная злокачественная | <ul style="list-style-type: none"> солидная папиллярная плеоморфная |
| Тератоидная медуллоэпителиома: | Аденокарцинома: |
| <ul style="list-style-type: none"> доброкачественная злокачественная | <ul style="list-style-type: none"> солидная папиллярная плеоморфная |

Результаты конфокальной микроскопии роговицы обоих глаз показали, что плотность эндотелиальных клеток соответствует возрастной норме (2382–3931 кл/мм²) и составляет 3936 кл/мм² справа и 3666 кл/мм² слева.

После клинико-инструментального обследования пациентке проведено хирургическое

лечение, заключающееся в локальном иссечении опухоли – иридоциклосклерэктомии (рис. 3).

Данные патоморфологического исследования показали: опухоль представлена узловым образованием, окруженным фиброзной капсулой и располагающимся в переднем отделе отростчатой части цилиарного тела, распространялась в корень радужки (рис. 4А). На периферии опухоли встречались пласты из не пигментированных эпителиальных клеток (рис. 4Б). Основная масса опухоли состояла из крупных клеток с выраженной цитоплазмой, ядра которых имели округлые формы с равномерным расположением хроматина (рис. 4В). Обращала внимание такая характерная особенность, как однотипность ядер в опухолевом узле и тенденция к формированию пластов, образующих псевдоаденоматозные структуры (рис. 4Г, Д). При иммуногистохимическом исследовании отмечена положительная экспрессия цитокератинов в цитоплазме опухолевых клеток (++) и экспрессия виментина (+++), подтверждающие эпителиальную природу новообразования (рис. 5А, Б). Вышеописанные структуры подтвердили, что не пигментные клетки сходны с клетками не пигментированного эпителия цилиарного тела, являются дифференцированными, что, в свою очередь, указывает на приобретенный характер опухоли. Доброкачественная природа образования подтверждается отсутствием митозов и полиморфизма опухолевых клеток.

При динамическом осмотре через 6 месяцев после хирургического лечения зрение 1,0, определяется послеоперационная колобома радужки, признаков рецидива опухоли не отмечено (рис. 6А, Б).

Обсуждение

В 1970 г. на Австралийской коллегии офтальмологов д-р Л. Циммерман (Lorenz Zimmerman) в своей лекции «Характерный полиморфизм опухолевых клеток цилиарного эпителия» впервые предложил классификацию опухолей НПЦЭ [3], подразделив их на врожденные и приобретенные формы (таблица).

Медуллоэпителиома, будучи наиболее частым морфологическим вариантом среди всех опухолей НПЦЭ врожденного генеза, возникает преимущественно в детском возрасте [4]. Приобретенные опухоли НПЦЭ, в отличие от врожденных вариантов, развиваются из полностью дифференцированного цилиарного эпителия и встречаются у людей более старшего возраста [3, 5–10]. Аденомы НПЦЭ не содержат гетеропластических элементов, которые наблюдаются при



тератоидной медуллоэпителиоме. В зависимости от клинико-патоморфологических характеристик различают доброкачественные (аденомы) и злокачественные (аденокарциномы) варианты. Есть мнение, что аденокарцинома НПЦЭ формируется в результате злокачественной трансформации доброкачественной аденомы [11].

Аденома НПЦЭ считается наиболее редким вариантом данной группы опухоли, в литературе в основном описана в виде клинических наблюдений [7, 12]. Представленный нами клинический пример аденомы НПЦЭ у ребенка 13 лет можно отнести к казуистическим случаям, так как опубликованы лишь единичные описания этой опухоли в детском возрасте [2, 5, 8, 12].

Клинически аденома НПЦЭ обычно беспигментная – серого или желтого цвета, имеет неровную поверхность, может распространяться в корень радужки и визуализироваться в углу передней камеры. Аденома может быть представлена в виде одиночного узла или иметь несколько «горбов». Разнообразная клиническая картина, несмотря на доброкачественный характер поражения, может быть причиной ряда локальных осложнений. В большинстве случаев это изменения в хрусталике – чаще катаракта, реже – ее сублюксация [2, 13]. Именно развитие катаракты становится причиной снижения зрения у больных аденомой НПЦЭ [8, 14]. Высокие визуальные функции в нашем случае обусловлены небольшими размерами опухоли и минимальными изменениями в хрусталике (локальное помутнение в парacentральной зоне).

Нередко аденома НПЦЭ сопровождается воспалительной реакцией с повышением внутриглазного давления, симулируя иридоциклит и глаукому [11, 15, 16]. Возможно расширение эписклеральных сосудов в зоне проекции опухоли [8]. В более поздних стадиях развиваются такие серьезные осложнения, как рубез радужки, неоваскуляризация диска зрительного нерва, макулярный отек и отслойка сетчатки [17, 18]. До обращения в нашу клинику больная получала местную и общую противовоспалительную терапию по поводу локального воспаления, после чего, со слов матери ребенка, состояние глаза улучшалось. Предположительно, воспалительный процесс переднего отрезка глаза может инициировать гиперпластический процесс в радужке и цилиарном теле, однако его роль в патогенезе аденомы НПЦЭ окончательно не ясна.

Эхографическая картина аденомы НПЦЭ зависит от размеров опухоли и чаще представляется в виде проминирующего узла с неровной

поверхностью. Эхоструктура ее, как правило, гомогенная. В отличие от других опухолей этой группы (в частности, от медуллоэпителиомы) и опухолей из пигментного цилиарного эпителия, для нее нехарактерно наличие интрастромальных кист [5, 6, 8].

Стабильное количество эндотелиальных клеток роговицы при конфокальной микроскопии может косвенно свидетельствовать о доброкачественной природе образования – как известно, уменьшение числа эндотелиальных клеток характерно для злокачественных вариантов опухолей иридоцилиарной зоны.

Поскольку аденома НПЦЭ симулирует меланому цилиарного тела, долгие годы единственным методом ее лечения была энуклеация. Сегодня с успехом применяется локальная эксцизия опухоли – иридоциклосклерэктомия, позволяющая сохранить глаз, а также довольно высокие (в зависимости от объема опухоли) визуальные функции [8, 19, 20]. Описан случай лечения аденомы НПЦЭ с использованием брахитерапии в комбинации с анти-VEGF препаратами (бевацизумаб), однако роль облучения в схеме лечения этих опухолей остается неопределенной. Энуклеация рассматривается как метод выбора при больших распространенных вариантах и при плохом визуальном прогнозе.

Точная диагностика аденомы НПЦЭ основывается на данных патогистологического исследования, при этом следует учитывать, что морфологическая картина также весьма вариабельна. Положительная реакция на виментин и цитокератины может свидетельствовать об эпителиальной природе образования [6, 8].

Прогноз при аденоме НПЦЭ благоприятный, рецидивы после хирургического лечения крайне редки [5]. По данным J.A. Shields и соавт. [8], описавших 9 больных с аденомой НПЦЭ (7 случаев доброкачественной и 2 злокачественной опухоли) с медианой наблюдения 6 лет, ни у одного из пациентов не выявлено локального рецидива и отдаленных метастазов.

Заключение

Аденома НПЦЭ – редкое внутриглазное новообразование, которое часто ошибочно расценивается как «другая» внутриглазная опухоль либо неопухольный процесс. Представленный анализ клинического наблюдения призван расширить представления о клинических проявлениях и морфологической картине аденомы НПЦЭ, что будет полезно в комплексной диагностике различных внутриглазных новообразований. ©

Источник финансирования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками; конфликт интересов, связанный с данным исследованием, отсутствует.



Литература / References

1. Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, Naumann GO. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium mimicking a malignant melanoma of the iris. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(1):113–6. doi: 10.1001/archophth.117.1.113.
2. Serna-Ojeda JC, Ariza-Camacho E, Collado-Solórzano A, Flores-Sánchez BC, Rodríguez-Reyes AA, Fulda-Graue E. Adenoma of the nonpigmented ciliary body and iris epithelium in Mexican mestizo patients. *Ocul Oncol Pathol.* 2015;1(4):248–53. doi: 10.1159/000381066.
3. Zimmerman LE. The remarkable polymorphism of tumours of the ciliary epithelium. *Trans Aust Coll Ophthalmol.* 1970;2:114–25.
4. Kaliki S, Shields CL, Eagle RC Jr, Vemuganti GK, Almeida A, Manjandavida FP, Mulay K, Honavar SG, Shields JA. Ciliary body medulloepithelioma: analysis of 41 cases. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2552–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.015.
5. Yan J, Liu X, Zhang P, Li Y. Acquired adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium: analysis of five cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(4):637–44. doi: 10.1007/s00417-014-2928-4.
6. Grossniklaus HE, Lim JI. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *Retina.* 1994;14(5):452–6.
7. Shields JA, Augsburger JJ, Wallar PH, Shah HG. Adenoma of the nonpigmented epithelium of the ciliary body. *Ophthalmology.* 1983;90(12):1528–30. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(83\)34353-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(83)34353-0).
8. Shields JA, Eagle RC Jr, Shields CL, De Potter P. Acquired neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (adenoma and adenocarcinoma). *Ophthalmology.* 1996;103(12):2007–16. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30393-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30393-X).
9. Shields JA, Eagle RC Jr, Shields CL. Adenoma of nonpigmented ciliary epithelium with smooth muscle differentiation. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(1):117–9. doi: 10.1001/archophth.117.1.117.
10. Elizalde J, Ubia S, Barraquer RI. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(4):630–3.
11. Shields JA, Eagle RC Jr, Ferguson K, Shields CL. Tumors of the nonpigmented epithelium of the ciliary body: The Lorenz E. Zimmerman Tribute Lecture. *Retina.* 2015;35(5):957–65. doi: 10.1097/IAE.0000000000000445.
12. Bušányová B, Babál P, Gerinec A. Adenoma of the ciliary body in 3-year-old boy – a case report. *Cesk Slov Oftalmol.* 2013;69(1):37–40.
13. Appolloni R, Modesti M, Pecorella I, Palladino D, Ciocci L. Uncommon cause of juvenile cataract: adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(11):1997–2001. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.058.
14. Mansoor S, Qureshi A. Ciliary body adenoma of non-pigmented epithelium. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):997–8. doi: 10.1136/jcp.2004.017871.
15. Biswas J, Neelakantan A, Rao BS. Adenoma of nonpigmented epithelium of the ciliary body presenting as anterior uveitis and glaucoma: a case report. *Indian J Ophthalmol.* 1995;43(3):137–40.
16. Bae JH, Kwon JE, Yang WI, Lee SC. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium presenting with recurrent iridocyclitis: unique expression of glial fibrillary acidic protein. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(11):1747–9. doi: 10.1007/s00417-010-1559-7.
17. Papastefanou VP, Cohen VM. Ciliary-body adenoma of the non-pigmented epithelium with rubeosis iridis treated with plaque brachytherapy and bevacizumab. *Eye (Lond).* 2012;26(10):1388–90. doi: 10.1038/eye.2012.145.
18. Suzuki J, Goto H, Usui M. Adenoma arising from nonpigmented ciliary epithelium concomitant with neovascularization of the optic disk and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):188–90. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.087.
19. Chen ZQ, Fang XY. Adenoma of nonpigmented epithelium in ciliary body: literature review and case report. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8(9):612–5. doi: 10.1631/jzus.2007.B0612.
20. Wei WB, Yang WL, Hu SM, Li B. Local excision of ciliary body tumors: a long-term prospective cohort study in China. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(21):2152–6.

Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium in a 13-year old child

Saakyan S.V.¹ • Amiryany A.G.¹ • Khoroshilova-Maslova I.P.¹ • Lugovkina K.V.¹

Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium (NPCE) is a rare intraocular tumor which is often misinterpreted as a melanoma of the ciliary body or a non-tumorous process. We present a complex clinical, instrumental and morphological analysis of a case of adenoma of the NPCE growing into the base of the iris and the anterior chamber angle in a 13-year old child. Surgical treatment (iridocyclectomy) was performed. An adenoma of the NPCE was confirmed both histologically and by immunohistochemistry. At 6 months after surgery the patient's visual acuity was 1.0, with no signs of the tumor recurrence. The case can help to better understand clinical manifestation, results of

the instrumental diagnostic assessments and the morphological picture of adenoma of NPCE that will be useful in the complex diagnosis of various intraocular tumors.

Key words: adenoma of non-pigmented ciliary epithelium, ciliary body tumors

For citation: Saakyan SV, Amiryany AG, Khoroshilova-Maslova IP, Lugovkina KV. Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium in a 13-year old child. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):352–6. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-352-356

Received 31 May 2017; Accepted 05 June 2017

Saakyan Svetlana V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

Amiryany Anush G. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Ophthalmic Oncology and Radiology¹

✉ 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 917 98 48. E-mail: amiryany@yandex.ru

Khoroshilova-Maslova Inna P. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Histology¹

Lugovkina Kseniya V. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Ultrasound Imaging¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation

ПОМНИ ОБО МНЕ, И Я НЕ ПОТЕРЯЮСЬ



Что такое МПС I типа?



МПС I типа

- МПС I поражает одного человека из ста тысяч
- МПС I – врожденное заболевание, но зачастую диагноз устанавливается через много лет
- Без лечения болезнь неизменно прогрессирует, состояние пациентов ухудшается

Внешние признаки МПС I

- Лицевой дизморфизм
- Утолщенные ноздри, губы и мочки ушей
- Макроглоссия, выступающий лоб, экзофтальм
- Низкий рост, короткая шея и туловище
- Мегацефалия

При подозрении на МПС I типа

- Крайне важно провести диагностику. Для этого вы можете направить пациента к врачу-генетику или позвонить на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику
8 (800) 100-24-94



ГОЛОВНОЙ МОЗГ:
когнитивные нарушения



ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА:
дыхательная недостаточность



КОСТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА:
тугоподвижность суставов, контрактуры



ЗРЕНИЕ:
помутнение роговицы



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА:
клапанные пороки сердца

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

1. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом I типа. М., 2015.
2. Muenzer J, Wraith J. E., Clarke L. A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009; 123 (1): 19–29.

Санofi Джензайм, представительство АО «Санofi Авертис Групп»,
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: 8 (495) 721-14-10
Реклама

SANOFI GENZYME

