

© ФРАНЦИЯНЦ Е. М., ДЖАБАРОВ Ф. Р., РОЗЕНКО Л. Я., ПОЗДНЯКОВА В. В.

УДК: 616.5-006.81: 612.015 - 07

АГРЕССИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ – ФАКТОР РЕЦИДИВИРОВАНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Е. М. Франциянц, Ф. Р. Джабаров., Л. Я. Розенко, В. В. Позднякова
ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Министерства здравоохранения РФ, директор — д. м. н., проф. О. И. Кит.

Резюме. Проведено исследование состояния свободнорадикальных процессов перифокальной зоны меланомы кожи у 56 больных с морфологически верифицированным диагнозом. Активность свободнорадикальных процессов изучалась на расстоянии 1 см, 3 см и 5 см от очага. На основании полученных результатов, выявлены «метаболические границы» перифокальной зоны меланомы, в связи с чем рекомендуется расширять линию резекции опухоли до 5 см.

Ключевые слова: меланома, свободнорадикальные процессы, перифокальная зона.

До сих пор нет общепризнанных критериев необходимого объема удаляемых вместе с опухолью пограничных здоровых тканей. Есть рекомендации о безопасности уменьшения границ резекции до 2 см при меланоме кожи туловища и конечностей IIa стадии при толщине опухоли 1,5-4,0 мм [3].

При таких же параметрах опухоли считается целесообразным иссечение первичных меланом, отступая 2-3 см в дистальном направлении по отношению к регионарному лимфоколлектору и 4-5 см в проксимальном направлении. [1,7]. Тем не менее, закономерность рецидива после первичного хирургического лечения меланомы I-II стадии по данным большинства авторов составляет 20%, при толщине более 4 мм риск развития рецидива достигает 50% [12].

Используя термографию для уточнения объема хирургического вмешательства при пигментных опухолях кожи обращено внимание, что изображение опухоли довольно часто превышает визуально определяемые границы — зона «опухолевого поля» [5].

После радикальной операции локализованной меланомы кожи отмечено повышение всех факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и их рецепторов, а также факторов роста гепатоцитов. С повышенным риском развития рецидива опухоли коррелировал только фактор VEGFR-1 [9].

Целью исследования являлось изучение активности свободнорадикальных процессов в ткани меланомы кожи и в ее перифокальной зоне.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 56 больных с морфологически верифицированной меланомой кожи pT2aN0M0 st Ib. Мужчин было 22 (39,3%), женщин — 34 (60,7%). Средний возраст больных — $44 \pm 5,3$ лет. У 25 (44,6%) пациентов очаг поражения локализовался на коже туловища, у 31 (55,4%) на верхних и нижних конечностях. Радиальная фаза роста имела место в 44,6%, а вертикальная в 55,4% случаях. При ретроспективном анализе больные распределены на 2 группы, объединяющим моментом для которых, помимо сопоставимости по основным клиническим параметрам,

являлась сходная толщина опухоли по Бреслоу на уровне менее или равная 2 мм. В первую группу вошли 29 больных, у которых по различным причинам линия резекции опухоли была проведена на расстоянии менее или равном 3 см. Во второй — 27 больных, опухоль у которых была иссечена на расстоянии более или равном 5 см.

В 167 образцах послеоперационного материала в собственно опухоли и в ткани взятой на расстоянии 1 см, 3 см или 5 см от края опухоли, то есть по линии резекции с визуально не измененной кожей изучали содержание витаминов Е и А [8], активность пероксидазы (СПА), каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) (ИФА с использованием тест-систем фирмы «Биохимак»), уровень содержания малонового диальдегида (МДА) [2]. В качестве группы сравнения — «здоровые доноры» — использовали фрагменты кожи, полученные при пластических операциях 27 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t- критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Увеличение количества местных рецидивов в зависимости от глубины инвазии и толщины меланомы кожи навело нас на мысль о необходимости биохимического исследования перифокальной зоны опухоли, как потенциального «опухолевого поля», и, особенно, линии резекции. Термин «опухолевое поле» обозначен как «тканевой регион, пространственно окружающий злокачественную опухоль, не имеющий морфологических признаков злокачественной перестройки, но обладающий определенными биохимическими признаками, присущими и самой опухоли» [4].

Результаты исследования активности свободнорадикальных процессов в ткани меланомы кожи и ее перифокальной зоне представлены в табл. 1.

Установлено, что в ткани очага меланомы кожи содержание одного из конечных продуктов перекисного

Таблица 1

Показатели ПОЛ в ткани опухоли меланомы кожи, перифокальной зоне и в коже по линии резекции

Показатели	Контроль (интактная ткань)	Ткань опухоли	Перифокальная зона – расстояние от очага меланомы		
			1 см	3 см	5 см
Витамин Е (ед./г ткани)	1,8±0,3	0,7±0,05*	1,1±0,08*	1,6±0,1	1,8±0,2
Витамин А (ед./г ткани)	0,7±0,04	0,3±0,02*	0,5±0,05*	0,8±0,06^	0,6±0,07
Вит. Е/вит. А	2,7±0,2	2,3±0,1*	2,2±0,2*	2,0±0,2*	2,9±0,3^
СОД (ед.акт./г тк.)	37,0±2,1	20,0±2,8*	27,0±2,5*	26,5±2,3*	34,3±2,7^
Каталаза (нмоль/г тк.)	12,2±1,4	30,7±1,9*	32,0±2,8*	20,2±1,5*^	13,8±1,4^
СОД/катал	3,1±0,4	0,7±0,05*	0,8±0,06*	1,3±0,08*^	2,5±0,3^
СПА (ед.акт./г тк.)	28,5±3,1	14,3±0,6*	16,5±1,3*	15,6±0,2*	24,9±3,3^
СОД/СПА	1,3±0,1	1,4±0,2	1,6±0,15*	1,7±0,13*	1,3±0,1^
МДА (нмоль/г тк.)	71,8±3,2	44,3±4,6*	50,3±4,2*	60,6±2,3*	68,2±4,9^

Примечание: * – достоверно по отношению к показателям в интактной ткани; ^ – достоверно между показателями в перифокальной зоне 3 и 5 см, $p < 0,05$.

окисления липидов (ПОЛ) – МДА было снижено в 1,6 раза относительно ткани интактной кожи. Это сопровождалось снижением показателей неферментативного звена антиокислительной защиты. Так, уровень витаминов Е и А был снижен относительно нормативных величин в 2,6 раза и 2,3 раза соответственно при снижении коэффициента соотношения Е/А на 14,8%.

Активность ферментов антиокислительной защиты ткани была разнонаправленной. Отмечено снижение активности СОД и СПА на 46% и 49,8% соответственно по сравнению с интактной тканью. Вместе с тем, активность каталазы, напротив, была выше, чем в интактной коже в 2,5 раза. В этой связи коэффициенты, отражающие эффективность работы физиологического каскада антиоксидантных ферментов, в опухоли также носили разнонаправленный характер: СОД/каталаза был снижен в 4,4 раза, а СОД/СПА не отличался от нормативных показателей.

При изучении активности процессов свободнорадикального окисления в перифокальной зоне на расстоянии 1 см от очага меланомы кожи найдено, что уровень содержания МДА был снижен относительно интактной ткани в 1,4 раза, и только на 13,5% ($p \leq 0,05$) превышал показатель в ткани опухоли. Уровень содержания витаминов Е и А в перифокальной зоне опухоли был в 1,6 раза и 1,4 раза ниже, чем в интактной ткани. Вместе с тем, уровень витаминов-антиоксидантов был несколько выше относительно показателей в ткани опухоли – на 57,1% и 66,7% соответственно. Коэффициент соотношения витаминов Е/А, характеризующих способность мембран клеток к окислению, не отличался от значений в ткани опухоли.

Активность СОД в ткани перифокальной зоны, расположенной в 1 см от видимого края опухоли была снижена на 27% по сравнению с показателями в интактной коже.

Вместе с тем, активность СОД в этих образцах была достоверно выше, чем в ткани неоплазмы – на 35%. Активность каталазы и СПА, а также значения коэффициентов СОД/каталаза и СОД/СПА достоверно не отличались от показателей в ткани меланомы.

В перифокальной зоне на 1 см от меланомы кожи отмечено нарушение соотношения в системе ПОЛ – антиоксиданты в целом такое же, как и в ткани самой злокачественной опухоли. Некоторые исследованные показатели активности свободно-радикальных процессов в перифокальной зоне опухоли (уровень витаминов и МДА, активность СОД) занимали как бы промежуточное положение между значениями в интактной ткани и опухоли, а часть показателей (активность каталазы, СПА и уровень коэффициентов СОД/каталаза и СОД/СПА) соответствовали таковым в ткани меланомы кожи.

Определена роль окислительного стресса в механизмах апоптоза. Известно, что уровень содержания витаминов А и Е определяет способность клеток организма к апоптозу, а их недостаток,

что и показано в нашем исследовании, снижает уровень апоптоза вплоть до его отмены [11]. Полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов и антиокислительной защиты указывают на нарушение процесса апоптоза в ткани злокачественной опухоли кожи и непосредственной ее перифокальной зоне, что согласуется с рядом исследований [6, 10].

При сравнении показателей в ткани перифокальной зоны меланомы кожи на расстоянии 3 и 5 см от первичного очага установлено следующее. Соотношение витаминов Е/А в ткани при экономной 3-см резекции осталось в среднем в 1,5 раза ниже, чем в интактной ткани и при проведении резекции на 5 см от очага.

На расстоянии 3 см от первичного очага в визуально неизмененных тканях сохраняется дисбаланс ферментативного звена. Значения коэффициентов СОД/каталаза оставались в 2,4 раза ниже нормы и в 2 раза ниже, чем при более расширенной резекции опухоли. Активность СОД и СПА оказались выше, чем в собственно очаге опухоли лишь на 32,5% и 9,1% соответственно, при этом соотношение СОД/СПА оставалось на 30% выше, чем в интактной ткани. Уровень содержания МДА на линии 3 см от опухоли был выше на 45,8% от показателей в собственно опухоли, по-прежнему оставаясь на 15,6% ниже значений в здоровой ткани.

Нами выявлено, что только на границе резекции в 5 см от очага опухоли проанализированные показатели свободнорадикальных процессов практически полностью соответствуют значениям в интактной ткани здоровых лиц.

Мы проанализировали частоту развития локальных рецидивов и транзитных метастазов в обеих подгруппах больных, отличавшихся шириной линии резекции в сроки 36 месяцев после иссечения опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Частота и сроки возникновения локальных рецидивов и транзитных метастазов в зависимости от границ резекции меланомы кожи

Сроки в месяцах	Линия резекции ≤ 3 см (1 группа)		Линия резекции ≥ 5 см (2 группа)	
	Локальный рецидив	Транзитный метастаз	Локальный рецидив	Транзитный метастаз
0-6	0	0	0	0
7-12	3 (10,3%)	0	1 (3,7%)	0
13-18	6 (20,6%)*	1 (3,4%)	1 (3,7%)*	1 (3,7%)
19-24	2 (6,9%)	1 (3,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
25-36	1 (3,4%)	1 (3,4%)	2 (7,4%)	0
Всего	12 (41,7%)*	3 (10,3%)	5 (18,5%)*	2 (7,4%)

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$ между группами.

Из данных табл. 2 видно, что, в целом, число неблагоприятных исходов после только хирургического лечения при экономной резекции < 3 см составило 15 из 29 (51,7%), а при резекции на уровне > 5 см — лишь у 7 из 27 (25,9% — $p < 0,05$). Основная масса рецидивов в сроки до 7-18 месяцев в 1 подгруппе возникла — у 9 (31,0%), во второй — только у 2 (7,4% — $p < 0,05$) больных. Транзитные метастазы, которые могли быть обусловлены биологическими особенностями собственно меланомы кожи, выявлены с примерно равной частотой в обеих подгруппах.

Таким образом, границы резекции опухоли явились определяющим моментом для развития местных рецидивов с клинических позиций. Считается, что изменения показателей метаболизма в перифокальном регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Более того, «опухолевое поле» как своеобразное предопухолевое состояние с несомненными биохимическими признаками неопластического процесса, предлагается именовать онкогенным, вызывающим опухоли [4].

Поскольку в ближайшей к опухоли зоне на расстоянии 1 см сохраняются выраженные нарушения свободнорадикальных процессов, практически соответствующие имеющимся в собственно меланоме, сужение границ резекции при иссечении представляется весьма сомнительным. Морфологически интактная кожа по линии резекции с метаболической точки зрения есть ни что иное, как продолжающаяся по протяженности перифокальная зона злокачественной опухоли, «отражающая природу самих клеток злокачественной опухоли и вызывающая опухоли» [11]. Выявленные изменения состояния показателей ПОЛ в тканях удаленного оперативного материала могут являться аргументом для назначения адъювантного лечения.

Основываясь на полученных результатах, целесообразно границы резекции при меланоме кожи расширять до 5 см в стремлении сократить число локальных рецидивов.

AGGRESSIVENESS OF FREE-RADICAL PROCESSES IN THE PERIFOCAL ZONE - A FACTOR OF SKIN MELANOMA RELAPSE

E. M. Frantziyantz, F. R. Dzhabarov,
L. Ya. Rosenko, V. V. Pozdnyakova
Rostov Research Oncologic Institute

Abstract. Was conducted the study of the state of free-radical processes in perifocal area of skin melanoma in 56 patients with morphologically verified diagnosis. The activity of free-radical processes has been studied at a distance of 1 cm, 3 cm and 5 cm from the focus. On the base of the results were revealed "metabolic borders" of melanoma perifocal area, and therefore it is recommended to extend resection line to 5 cm.

Key words: melanoma, free-radical processes, perifocal area.

Литература

1. Барчук А.С., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В. Принципы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи // Опухоли кожи и мягких тканей: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2009. — С 9-10.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
3. Демидов Л.В., Мартынова Е.В. Ретроспективная оценка безопасного уменьшения границ резекции для меланомы кожи туловища IIa стадии // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48, №1. — С. 68-73.
4. Ивашкин В.Т., Васильев В.Ю., Северин Е.С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. — Л.: Наука, 1987. — 272 с.
5. Конопацкова О.М., Букина Ю.В., Терентюк Г.С. Термография в диагностике и определении объема хирургического вмешательства при пигментных опухолях кожи // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 5. — С. 39-42.
6. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов // Успехи биологической химии. — 1999. — Т. 39. — С. 289-326.
7. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Вагнер Р.И. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — №4 (10). — С. 70-77.
8. Чернаускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови. // Лабораторное дело. — 1984. — №6. — С.362-365.
9. Bolander A., Wagenius G., Larsson A. et al The role of circulating angiogenic factors in patients operated on for localized malignant melanoma // Anticancer Res. — 2007. — Vol. 27, №5A. — P. 3211-3217.

10. Clement M.-V, Ramalingam I.K., Hirpara J.L. et al. Superoxide anion regulates tumor cell response to apoptosis triggered by anticancer agents: Abstr. Int. Conf. «Life and Death Cell», Fribourg, 1998 // *Anticancer Res.* — 1998. — Vol. 18, № 6. — P.4523.

11. Holmes W. F., Dawson M.L., Soprano D.R. et al. Induction of apoptosis in ovarian carcinoma cells by AHPN/CD437 is mediated by retinoic acid receptors // *J. Cell. Physiol.* — 2000. — Vol. 185, № 1. — P.61-67.

12. Le Gal Frederique-Anne Traitement du melanome: Immunotherapie cellulaire // *Med.ther.* — 2000. — № 6. — P.487-493.

Сведения об авторах

Франциянц Елена Михайловна — г. б. н., проф. руководитель гормональной лаборатории ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Джабаров Фархад Расимович — г. м. н., руководитель отделения лучевых методов лечения ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Розенко Людмила Яковлевна — г. м. н., проф. врач отделения лучевых методов лечения ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Позднякова Виктория Вадимовна — г. м. н., проф., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Антропология и этническая медицина



© ЧЕРНЕНКО О. Н., ДЫХНО Ю. А., НОВИКОВ О. М.

УДК 618.19-006.6-07-036.2(571.513)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

О. Н. Черненко ¹, Ю. А. Дыхно ², О. М. Новиков ²

¹ ГБУЗ РХ Клинический онкологический диспансер, гл. врач — О. В. Борисов,

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. Проведен сравнительный анализ заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Хакасия. Разработаны рекомендации по улучшению диагностики и профилактики этого заболевания. Согласно представленным данным заболеваемость РМЖ в Республике Хакасия стойко сохраняется на одном уровне. Анализ показателей заболеваемости и смертности от РМЖ за последние 10 лет, четко свидетельствует о том, что процесс неоонкогенеза на территории РХ продолжается и имеет тенденцию к активизации. При этом довольно серьезно ухудшается ситуация в регионе по РМЖ, а это требует от онкологической службы концентрации своих усилий на поиске путей ранней выявляемости РМЖ, своевременной его диагностике, разработке новых более эффективных методов профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность, диагностика.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. Так, в странах ЕС риск заболевания в 6-10 раз выше, чем в государствах Азии. В США каждая 28-я женщина погибает от РМЖ, а каждая 8-я — имеет риск заболевания. Несмотря на достаточно высокий уровень ранней диагностики ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев РМЖ, а в странах СНГ — более 50 тысяч [7]. По данным ВОЗ, в 2000 году было зарегистрировано более 1 миллиона больных РМЖ [6]. Подробный анализ вопросов диагностики, профилактики, эпидемиологии РМЖ представлен в обзоре отечественных исследователей Л.Ф. Писаревой, 1997; В.И. Чиссова с соавт., 2005, 2008 [2, 4, 6].

В странах СНГ рак молочной железы занимает первое

место в структуре смертности от онкологических заболеваний у женщин трудоспособного возраста.

Анализ статистических показателей в Республике Хакасия (РХ) также свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости РМЖ. В 2005 году этот показатель составлял 54,0 человека на 100 тысяч женского населения, а в 2009 году он равнялся 56,7, прирост составил 5% (РФ — 13,3%). Негативная аналогичная тенденция прослеживается и в показателях смертности от РМЖ (данные годовых отчетов ГБУЗ РХ «Клинический онкологический диспансер»).

РМЖ является одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. По сообщению Н. Н. Трапезникова, 2001, по уровню смертности от РМЖ первые три места в Европе занимают Дания,