

## ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ СМЕШАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Г.С. ЖАМГАРЯН, А.А. ЖЕРАВИН

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск*

Последние десятилетия большое значение придается комбинированному лечению сарком мягких тканей (СМТ), включающих в себя лучевую и химиотерапию, что снижает частоту местных рецидивов. В литературе обсуждаются вопросы по определению информативности клинико-морфологических факторов, сопряженных с прогнозом при СМТ. Изучаются такие параметры, как степень злокачественности, пролиферативная активность, размеры, локализация и глубина расположения опухоли, возраст больного, наличие повторных рецидивов в анамнезе. Однако эти данные противоречивы, единой позиции в этом вопросе нет, четко не обозначены показания к проведению химио- и лучевой терапии.

**Цель исследования** – изучить влияние различных режимов лучевой терапии и отдельных клинико-морфологических параметров на частоту и сроки возникновения местных рецидивов опухоли у больных СМТ.

**Материал и методы.** В исследование включено 93 больных в возрасте от 10 до 83 лет (средний возраст  $46,2 \pm 2,5$  года), которые получили комбинированное лечение в НИИ онкологии СО РАМН за период с 1991 по 2008 г. В зависимости от проведенного лечения сформированы две группы пациентов. В I вошли 39 больных первичными ( $n=24$ ) и рецидивными ( $n=15$ ) СМТ, которые на первом этапе получали предоперационную дистанционную гамма-терапию (ДГТ) СОД 38–44 Гр с последующим хирургическим лечением и интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) в дозе 10–15 Гр. Во II группу (исторический контроль) включены 54 больных первичными ( $n=34$ ) и рецидивными ( $n=20$ ) СМТ, которым было выполнено хирургическое лечение с ИОЛТ 10–15 Гр, а затем – послеоперационный курс лучевой терапии СОД 40 Гр. Больным с саркомами высокой степени

злокачественности (G2, G3) проводили 4 курса адьювантной химиотерапии по схеме MAID. Группы были репрезентативными по основным клинико-морфологическим характеристикам. Изучались частота и сроки появления рецидивов опухоли в зависимости от вида лечения и основных клинико-морфологических параметров – возраста больных, размера, локализации, глубины расположения опухоли, степени ее злокачественности.

**Результаты.** Рецидивы опухоли в I группе возникли в 23,1% случаев, во II – в 16,67%. При этом у больных I группы 88,9% всех рецидивов были выявлены на первом году и один рецидив на втором году наблюдения (11,1%). Во II группе рецидивы возникли в 44,4% и 55,6% случаев соответственно. Частота рецидивов была различна у пациентов с первичными и рецидивными саркомами и не зависела от режима лучевой терапии. В обеих группах больных рецидивы чаще наблюдались при повторных процессах. Наиболее ярко это проявилось в I группе, где 22,2% всех рецидивов были у больных с первичными СМТ, а 77,8% – с повторными ( $p < 0,01$ ). Большая часть рецидивов в обеих группах появилась у больных с глубокорасположенными саркомами. Также имел значение размер опухоли, 83,3% рецидивов у больных первичными СМТ были при размерах опухоли более 10 см, у пациентов с рецидивными саркомами 91,7% рецидивов наблюдалось при опухолях более 5 см. Степень злокачественности опухоли (G) определялась только у больных I группы. Выявлено, что при G3 количество рецидивов составило 88,9% ( $n=8$ ), при G2 – 11,1% ( $n=1$ ) ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Рецидивы СМТ чаще возникают у больных с глубокорасположенными опухолями, размерами более 10 см при первичных саркомах и более 5 см при рецидивных, а также при высокой степени злокачественности

(G3) опухоли. Проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде оказалось более эффективным в плане осуществления местного

контроля, особенно в отношении больных СМТ с рецидивным заболеванием.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА КЛЕТОК ЛИМФОСАРКОМЫ У МЫШЕЙ И АКТИВНОСТЬЮ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕАЗ В ТКАНИ ОПУХОЛИ

**С.Я. ЖАНАЕВА, Т.В. АЛЕКСЕЕНКО, Т.А. КОРОЛЕНКО**

*НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск*

Цистеиновые протеазы лизосом являются важными участниками неопластического роста и рассматриваются в качестве неспецифических маркеров опухолевого роста и эффективности терапии.

**Целью исследования** было изучение взаимосвязи между параметрами эффективности терапии лимфосаркомы мышей (LS) циклофосфамидом (ЦФ, 50 и 150 мг/кг в/б), индукцией апоптоза в клетках опухоли и активностью цистеиновых протеаз катепсинов В и L в тканях чувствительной (LS) и резистентной (RLS) к ЦФ LS.

**Материал и методы.** Опухоль индуцировали внутримышечной трансплантацией клеток LS или RLS. Активность катепсинов В и L в ткани опухоли определяли по методу Barrett, Kirschke. Для верификации апоптоза использовали методы определения активности каспазы-3 в ткани опухоли и фрагментации ДНК. Морфологические признаки апоптоза клеток опухоли и популяционный состав тканей LS и RLS исследовали с помощью световой и электронной микроскопии.

**Результаты.** Штаммы LS и RLS характеризовались различной устойчивостью к действию ЦФ: введение ЦФ мышам с LS приводило к полной ремиссии опухоли, а мышам с RLS – лишь к непродолжительной задержке роста опухоли в течение 3 суток. Согласно данным морфологического исследования и электрофореза ДНК, ремиссия опухоли LS при воздействии ЦФ

происходила преимущественно путем апоптоза, а RLS – некроза ее клеток. Активность каспазы-3 в ткани LS при введении ЦФ более чем в три раза превышала показатели контрольных животных и не изменялась у мышей с RLS. Регрессия или торможение роста LS или RLS при воздействии ЦФ сопровождалась повышением активности катепсинов В и L в ткани опухоли, причем степень увеличения активности протеаз была пропорциональна величине терапевтического эффекта ЦФ. Максимальное повышение активности ферментов было выявлено в ткани LS у мышей, получавших ЦФ в дозе 150 мг/кг, с наиболее значительным снижением массы опухоли. В опухолях с умеренными показателями торможения роста опухоли повышение активности протеаз также было умеренным, а наименьшие изменения активности протеаз были выявлены в ткани RLS при воздействии ЦФ в дозе 50 мг/кг. Введение селективного ингибитора протеаз Ер-475 снижало активность протеаз и эффективность терапии ЦФ.

**Выводы.** Каспаз-3 зависимый апоптоз клеток LS сопровождается значительной активацией протеолитических ферментов – катепсинов В и L в ткани опухоли пропорционально показателям эффективности лечения ЦФ. Источником увеличения активности протеаз в ткани опухоли, вероятно, являются как опухолевые клетки, так и макрофаги и др. лейкоциты, инфильтрирующие опухоли, находящиеся в состоянии апоптоза или некроза.