



ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ СИМУЛЬТАННЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.Ю. Сельчук, Ю.А. Барсуков, В.С. Ананьев,
Б.П. Копнин, Т.П. Казубская, О.А. Анурова, П.З. Куталия

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ADVISABILITY OF PERFORMING SIMULTANEOUS GYNECOLOGIC SURGICAL PROCEDURES FOR COLON CANCER

Yu.G. Panidi, K.I. Zhordania, V.Yu. Selchuk, Yu.A. Barsukov, V.S. Ananyev,

B.P. Kopnin, T.P. Kazubskaya, O.A. Anurova, P.Z. Kutaliya

State Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The last decade is characterized by increased concern with problems of primary multiple neoplasm phenomena. Authors discuss various diagnostic methods used in the management of patients with multiple malignancies, in particular, in patients with colon cancer. Applicability of performing simultaneous gynecologic surgical procedures for colon cancer is evaluated.

За последнее десятилетие в онкологии возрос интерес к изучению проблем, связанных с феноменом первичной множественности опухолей (ПМО). Под ПМО понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган.

Диагностика первично-множественных злокачественных новообразований являлась предметом активных дискуссий в литературе на протяжении всей истории изучения этой патологии. Определить, в каких случаях имеется первичная множественность, а в каких — метастазы, порой бывает очень сложно. Практически каждое наблюдение первично-множественного рака сопровождается повышенным вниманием к обоснованию диагноза и дифференциальной диагностике первичной опухоли и метастазов на клиническом, морфологическом, а в последние годы — и молекулярном уровнях. Клинический диагноз первично-множественных злокачественных опухолей без гистологического подтверждения всегда является только предположительным.

Вместе с тем результаты стандартного морфологического исследования не всегда позволяют дифференцировать первично-множественный процесс от метастатического поражения. Чаще всего подобные диагностические ошибки наблюдаются при выявлении вторых опухолей в яичниках, поскольку яичник в силу своих анатомо-топографических особенностей (расположение в малом тазу, обилие кровеносных и лимфатических сосудов, связывающих его прямым путем и посредством обширных анастомозов с регионарными лимфатическими узлами, сосед-

ними и отдаленными органами) является органом, наиболее часто поражаемым метастазами других злокачественных опухолей. Неправильная трактовка диагноза приводит к неадекватному лечению и ухудшает его результаты. В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в этих целях применяют комплексный подход, который включает в себя целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

На наш взгляд наиболее интересным и актуальным на сегодняшний день остается вопрос дифференциальной диагностики синхронных и метакронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников. Принимая во внимание однотипное морфологическое строение новообразований, очень часто одних только гистологических критериев бывает недостаточно в прояснении клинической ситуации первично-множественного или метастатического поражения [1, 2]. За последние 15 лет в нашей клинике синхронные и метакронные муцинозные злокачественные опухоли в толстой кишке и яичниках были выявлены у 49 больных. У 37 (75,51%) из них первоначально морфологически был подтвержден диагноз рак толстой кишки (РТК) с метастазами в яичниках, а в 12 (24,49%) наблюдениях после планового гистологического исследования был диагностирован первично-множественный синхронный или метакронный рак яичников и РТК. В нашем исследовании для дифференциальной диагностики мы применили иммуногистохимический метод. Эта диагностика основывается на биологических особенностях опухолевого роста, к которым относится сохранение экспрессии функционирующих генов в условиях злокаче-

венной трансформации клетки. Это проявляется в сходстве фенотипа опухолевых клеток и их нормальных аналогов: эпителиальные и мезенхимальные опухоли имеют соответствующие наборы иммуногистохимических признаков, а также характерную ультраструктуру.

Объектом исследования был операционный материал опухолей яичников. В работе использовали антитела к цитокератину-7 (разведение 1:100; Novocastra, Великобритания) и цитокератину-20 (1:50; Novocastra). Цитокератины — основные маркеры эпителиальных клеток. Набор экспрессируемых цитокератинов отражает не только клеточный тип, но и степень дифференцировки. Способность экспрессировать определенный спектр цитокератинов, характерный для данной ткани, сохраняется и у исходящей из нее опухоли. Так, муцинозная аденокарцинома яичников экспрессирует цитокератины простого эпителия (в том числе цитокератин-7), а колоректальный рак (КРР) — специфический набор цитокератинов, характерный для кишечного эпителия (в том числе цитокератин-20, но не цитокератин-7) [3].

В плазматической мембране и цитоплазме большинства клеток опухолей яичников экспрессия цитокератина-20 была выявлена во всех 49 (100%) исследуемых случаях. Напротив, практически полностью отсутствовала иммунореактивность цитокератина-7 (рис. 1).

Таким образом, полученные нами результаты опровергают первоначальный диагноз ПМО

у 12 исследуемых больных и наводят на мысль о том, что подобные случаи в клинической практике встречаются крайне редко, т.е. при наличии муцинозных опухолей толстой кишки в анамнезе муцинозные новообразования яичников носят преимущественно метастатический характер.

К тому же у 12,25% больных РТК наряду с поражением яичников отмечались метастазы в миометрии. При этом следует подчеркнуть, что матка была удалена и морфологически исследована только в 36,7% наблюдений [4]. Поэтому, учитывая высокий процент поражения метастазами яичников (17%) и даже миометрия, женщинам, страдающим РТК, в пре- и менопаузе целесообразно производить симультантную операцию: экстирпацию матки с придатками [4]. Вопрос о большом сальнике решается исходя из конкретной ситуации.

Мысль о целесообразности симультантных операций при РТК у женщин возникает и в случаях так называемого наследственного неполипозного КРР, известного также как синдром Линча II. Этот синдром ассоциируется с развитием в молодом возрасте опухолей толстой кишки и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников и характеризуется высокой частотой проявления первично-множественных злокачественных новообразований как толстой кишки, так и внекишечных локализаций (преимущественно женских половых органов).

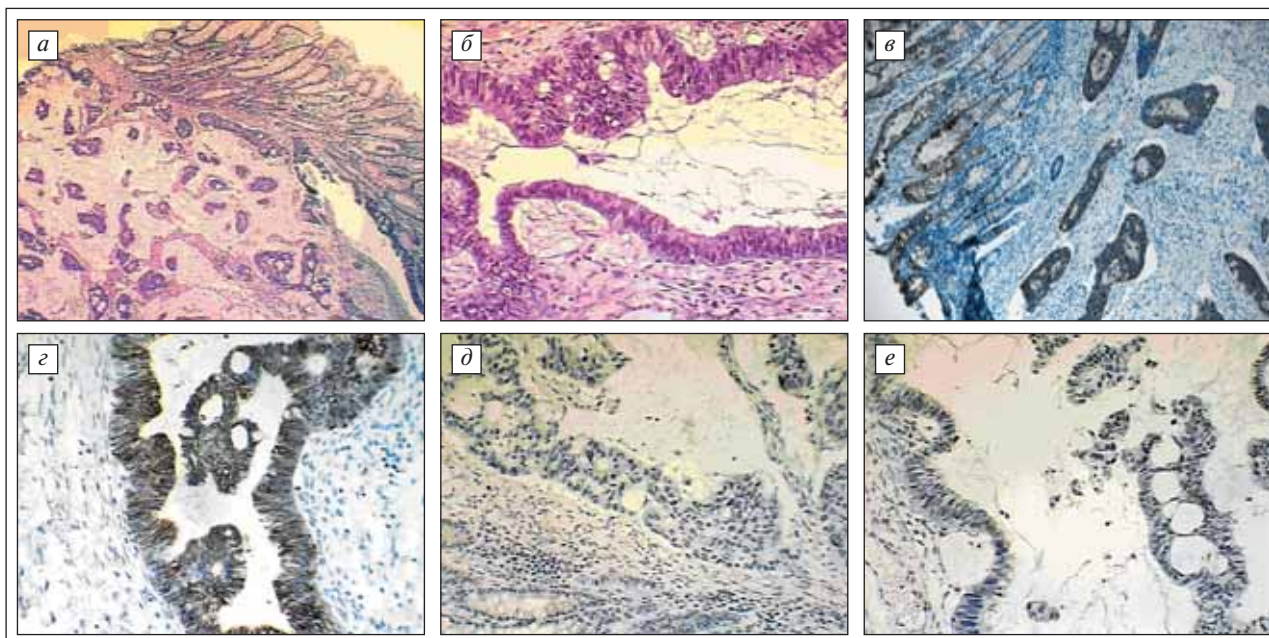


Рис. 1. Муцинозные злокачественные опухоли толстой кишки и яичника: а — муцинозная аденокарцинома толстой кишки. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$; б — метастаз муцинозной аденокарциномы толстой кишки в яичнике. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$; в — выраженная экспрессия цитокератина-20 в неизмененных клетках и клетках опухоли толстой кишки, $\times 100$; г — выраженная экспрессия цитокератина-20 в клетках опухоли яичника, $\times 200$; д — отсутствие экспрессии цитокератина-7 в клетках опухоли толстой кишки, $\times 200$; е — отсутствие экспрессии цитокератина-7 в клетках опухоли яичника, $\times 200$

Однако более объективными критериями для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований толстой кишки (как солитарных, так и первично-множественных) является ДНК-диагностика их наследственных форм.

Риск развития новообразований значительно повышается при врожденных дефектах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair), исправляющей главным образом ошибки репликации ДНК и неточности репарации двуниевых разрывов. В результате таких ошибок и потери комплементарности нитей ДНК возникают петли, которые распознаются комплексами белков MSH2/MSH6 или MSH2/MSH3 (они отличаются по способности узнавать разные типы петель, образующиеся при замене оснований, инсерциях и делециях). Эти комплексы рекрутируют к местам с нарушенной структурой ДНК комплексы белков MLH1/PMS2 или MLH1/MLH3, которые в свою очередь привлекают экзо- и эндонуклеазы, осуществляющие эксцизию аномального фрагмента ДНК, а также факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку бреши и восстановление нормальной структуры ДНК [5].

Врожденные гетерозиготные мутации по меньшей мере 4 из компонентов этой системы — MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2 — вызывают синдром Линча, который ассоциирован, как это уже было отмечено раньше, с возникновением злокачественных опухолей в толстой кишке, а также эндометрии и яичниках [6]. Возникновение опухолей преимущественно в кишечнике, вероятно, связано с высочайшим пролиферативным потенциалом клеток на дне кишечных крипт, что, соответственно, приводит и к более частому появлению ошибок репликации, которые должны исправляться именно системами репарации неспаренных оснований. Естественно, что бурно размножающиеся полустволовые (амплифицирующие) клетки кишечного эпителия накапливают необходимый для развития опухолей набор мутаций быстрее, чем медленно размножающиеся клетки.

Возникновение опухолей при дисфункции MSH2, MLH1, MSH3 или PMS2 связано, очевидно, с повышенной вероятностью появления мутаций в протоонкогенах и опухолевых супрессорах. Действительно,

при мутациях гена *MSH2* или *MLH1* частота точечных мутаций во всех локусах увеличивается на 1—2 порядка, а в наследственных КРР, как правило, обнаруживаются точечные мутации в генах *b*-катенина, *APC*, *TbR-II*, *Smad2*, *Smad4* и т.д., которые, по-видимому, и являются причиной развития новообразований. Маркером инактивации любого из генов репарации неспаренных оснований является легко выявляемая нестабильность микросателлитных последовательностей ДНК. Нарушения функции генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH3*, *MSH6* и *PMS2*, приводящие к нестабильности микросателлитов, характерны и для некоторых форм спорадических (ненаследственных) опухолей: они обнаруживаются в 13—15% опухолей толстой кишки, рака желудка и эндометрия, но значительно реже (<2%) — в других новообразованиях [7].

Необходимо отметить, что при наличии мутаций хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*) риск развития в течение жизни РТК у женщин составляет около 85%, рака эндометрия — около 30% и рака яичников — около 10% [6]. Это еще раз подчеркивает необходимость проведения у больных РТК симулантной операции — экстирпации матки с придатками.

Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указанных локализаций у их ближайших родственников, что позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутаций. Ярким примером этому может служить родословная больной Н. [III (3)], представленная на рис. 2. У женщины в 32-летнем возрасте был обнаружен

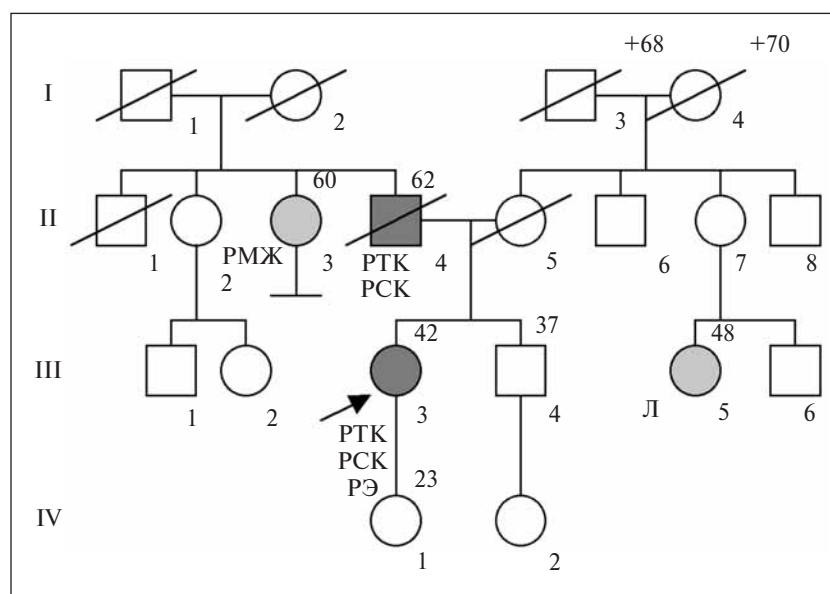


Рис. 2. Родословная больной Н., 42 лет. РМЖ — рак молочной железы; РСК — рак сигмовидной кишки; РЭ — рак эндометрия

рак поперечно-ободочной кишки, а в 40 лет — синхронный рак тела матки и рак сигмовидной кишки. Ее отец [II (4)] в 49 лет оперирован по поводу синхронного рака поперечно-ободочной и слепой кишки, у сестры отца [II (3)] в 57 лет обнаружен рак молочной железы. У больной и ее дочери [IV (4)] проведено ДНК-тестирование в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН. При исследовании ДНК выявлена мутация в 1-м экзоне гена *MLH1-67delG* у больной и у ее 23-летней дочери, которая была включена в группу риска.

Своевременная идентификация подобных генетических нарушений чрезвычайно важна. Их обнаружение позволяет разрабатывать наиболее эффективную стратегию для лечения уже протекающего заболевания и осуществлять профилактику других злокачественных новообразований. В частности, в зарубежных клиниках разработана целая программа профилактических мероприятий (в том числе и проведение профилактических операций у практически здоровых носительниц мутаций), что позволило значительно снизить заболеваемость [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cury M., Forones N.M. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients *Arq Gastroenterol* 2000;37(2):89—92.
2. Fante R., Roncucci L, Di Gregorio C. et al. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77(10):2012—21.
3. Berezowski K., Stastny J.F., Komstein M.J. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:426—9.
4. Паяниди Ю.Г. Метастатические опухоли яичника. Дис. ... канд. мед. наук. М., РОНПЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2001.
5. Kunkel T., Erie D. DNA Mismatch Repair. *Annu Rev Biochem* 2005;74:681—710.
6. Vasen H., Moslein G., Alonso A. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353—62.
7. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:335—45.
8. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prevention and observation of surgical and points study group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616—22.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

1. Статьи, направляемые в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в 2-х экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов).
К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город.
Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.
В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.
3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.
4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями.
На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, 300dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0.
Рисунки в программе Word не принимаются.
6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
7. Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех — следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.
8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.
9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.