

## ОБМЕН ОПЫТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.35

УДК 616.33-006.38/.48-033.2

В.С. Трифанов, О.И. Кит, Е.Н. Колесников, Н.С. Карнаухов, Е.М. Непомнящая, Н.Н. Тимошкина, А.В. Снежко, М.Ю. Мещерякова, А.Л. Базаев

## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

Целью исследования было продемонстрировать на клиническом примере влияние гетерогенности опухоли и ее метастазов на выбор тактики лечения.

**Ключевые слова:** внутриопухолевая гетерогенность, генетическая нестабильность, нейроэндокринная опухоль желудка, соматостатиновые рецепторы.

The purpose of the study was to demonstrate the effect of heterogeneity of a tumor and its metastases on the choice of treatment tactics in a clinical case.

**Keywords:** intratumoral heterogeneity, genetic instability, gastric neuroendocrine tumor, somatostatin receptors.

**Введение.** В современной клинической онкологии проблема метастатических нейроэндокринных опухолей (НЭО) чрезвычайно актуальна. Это связано с тем, что большинство НЭО, являясь функционально неактивными, часто клинически манифестируют только на стадии наличия метастазов. Одна из главных проблем также кроется в особенностях молекулярной биологии метастатических очагов, характеристики которых не всегда совпадают с характеристиками первичной опухоли. Основная ошибка назначения лечения «по умолчанию» сводится к тому, что она учитывает характер ответа на терапию только у первичной опухоли, основана на степени ее дифференцирования, гормональном статусе и других показателях. Отсюда очевидный вывод – почему терапевтическое лечение дает положительные результаты далеко не в каждом случае [3].

В настоящее время не возникает сомнений в том, что опухоль – это

сложная динамическая система. Начинаясь из генетически нормальной клетки, опухолевый процесс приводит к формированию популяции, состоящей из триллионов опухолевых клеток, которые сформировали множество различных фенотипов, обеспечивающих более агрессивное поведение [1]. Таким образом, с течением времени опухоль видоизменяет характеристики своих свойств, что приводит к существованию ряда различий в клетках первичной опухоли и метастазов, что, в сущности, и составляет опухолевую гетерогенность [2]. Впервые этот феномен еще в середине 19 в. описал Рудольф Вирхов. «Повышенная нестабильность генома, являясь необходимой причиной образования высоко агрессивных популяций клеток внутри опухоли, совместно с постоянно протекающим селективным отбором, лежит в основе внутриопухолевой гетерогенности» [2]. С этого тезиса, выдвинутого Питером Новеллом, и началась современная эпоха изучения этого крайне сложного и разнообразного в своих формах явления.

Многочисленные исследования последних лет говорят о существовании фенотипических и генотипических отличий между клетками первичных опухолей и метастазов, а также о гетерогенности метастатических очагов одной опухоли. Эти отличия могут касаться опухолевых клеток как на морфологическом, так и на функциональном уровнях. Между тем считается, что первичная и метастатические опухоли могут развиваться как генетически отличающиеся в тех случаях, когда метастатическое распространение про-

исходит на раннем этапе опухолевой прогрессии [1, 3].

В основе внутриопухолевой гетерогенности лежит генетическая нестабильность, включающая как генные и хромосомные мутации, так и микросателлитную нестабильность [4]. Наряду с генетическими механизмами существуют и эпигенетические факторы, которые усиливают или ослабляют различные повреждения генома клеток и при этом являются достаточно обратимыми [4-6]. Гетерогенность также неизбежно возникает из «шумовых процессов» – стохастичности в экспрессии генов, следствием которой является продукция в генетически идентичных клетках различных уровней конкретных белков в каждый момент [2]. Фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток – следствие как высокочисленных механизмов, так и влияния опухолевого микроокружения, особенно значимого в метастатических очагах [2, 6]. Это означает, что опухолевые клетки, адаптируясь к новому микроокружению, приобретают новые свойства, обуславливающие нарастание гетерогенности. Пристального внимания онколога требует соблюдение принципа назначения комбинированной таргетной терапии с учетом имеющейся гетерогенности первичной опухоли и метастазов по ряду самых разных признаков [1, 2, 4, 5].

По мнению Американской Ассоциации по Изучению Рака (AACR), схема лечения пациента в недалеком будущем может выглядеть так: биопсия метастазов; анализ ДНК опухолевых клеток в плазме методом цифровой ПЦР с определением молекулярно-генети-

Ростовский НИИ онкологии: ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич – к.м.н., PhD, с.н.с., trifan1975@yandex.ru, КИТ Олег Иванович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, ген. директор, КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич – к.м.н., PhD, с.н.с., зав. отделением, врач-хирург, КАРНАУХОВ Николай Сергеевич – к.м.н., PhD, зав. патоморф. отделением, НЕПОМНЯЩАЯ Евгения Марковна – д.м.н., проф., PhD, в.н.с., ТИМОШКИНА Наталья Николаевна – к.б.н., PhD, зав. отделением, БАЗАЕВ Адлан Лечаевич – аспирант. Ростовский ГМУ: СНЕЖКО Александр Владимирович – д.м.н., PhD, ассистент кафедры онкологии, МЕЩЕРЯКОВА Милана Юрьевна – студентка 6 курса.

ческого профиля опухоли; назначение активного для выявленных изменений универсального препарата; последующая оценка молекулярно-генетического профиля у пациентов с прогрессированием болезни; назначение нового препарата, подавляющего активность вновь выявленных изменений [3,7].

Таким образом, все вышеизложенное обуславливает высокую актуальность изучения проблемы опухолевой гетерогенности во всех формах ее проявления, а разработка новых подходов к терапии злокачественных новообразований является важнейшей задачей современной онкологии.

**Цель исследования** состояла в демонстрации влияния гетерогенности опухоли и ее метастазов на выбор тактики лечения на клиническом примере.

**Материалы и методы исследования.** Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу на срезах толщиной 3-5 мкм, приготовленных с парафиновых блоков с использованием Автостейнера (Autostainer, ThermoScientific, тип 480s). Депарафинирование срезов и восстановление антигенных свойств проводили в буфере с pH 9 в PT Module (ThermoScientific, Великобритания). Иммуногистохимическое исследование проводили с применением антител к хромогранину А, синаптофизину, неспецифической энолазе (NSE). Для оценки пролиферативной активности клеток опухоли применяли антитела к Ki-67. Для выявления экспрессии соматостатиновых рецепторов использовали моноклональные антитела - Anti-somatostatin Receptor 2.

**Результаты и обсуждение.** В отделение абдоминальной онкологии №1 Ростовского НИИ онкологии поступил пациент Г. с диагнозом нейроэндокринная опухоль желудка, T3NxM1, стадия IV, клиническая группа 2, вторичное (метастатическое) поражение печени. Решением консилиума в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога было решено проведение пациенту оперативного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Ассоциации онкологов России. Операция была выполнена в объеме гастрэктомии с расширенной лимфаденэктомией лапаротомным доступом с атипичной резекцией S1, S2, S5, S7, S8 печени. Операция и постоперационный период протекали без осложнений. Тканевые образцы были отправлены на патогистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Патогистологическое заключение: нейроэндокринная опухоль, ECL-клеточная, тип III (спорадическая), альвеолярного и псевдожелезистого характера роста с изъязвлением и прорастанием всех слоев стенки желудка, инвазией субсерозной жировой клетчатки, лимфатических и кровеносных сосудов, pT3N2M1 (hep).

По данным иммуногистохимического анализа, первичная нейроэндокринная опухоль желудка была высокодифференцированной (NET, G1), согласно классификации ВОЗ НЭО ЖКТ от 2010 года, с индексом пролиферации Ki-67 = 1,8%. Реакции с хромогранином А, синаптофизином, NSE резко выраженные. Данные маркеры входят в минимальную диагностическую панель НЭО. Положительные реакции с ними достоверно подтверждают диагноз НЭО. Реакции со специфическими маркерами расширенной диагностической панели (гастрин, инсулин, глюкагон, серотонин и др.) - отрицательные, что говорит о нефункционирующей природе опухоли. В 3 лимфатических узлах (из 12 исследованных) метастазы НЭО аналогичного характера с индексом пролиферативной активности Ki-67 до 9,5% (NET, G2).

Также иммуногистохимически были исследованы 5 удаленных метастатических очагов печени (S1, S2, S5, S7, S8). Индекс пролиферации Ki-67, подсчитанный вручную в «горячих точках», был 12,2% (S2), 14,5 (S1), 17,1 (S8), 18,3 (S5), 27,4 % (S7). Таким образом, в метастазах S1, S2, S5, S8 печени НЭО являлись умеренно-дифференцированными (NET, G2), а в S7 НЭО была низкодифференцированной (NEC, G3), что демонстрирует наличие опухолевой гетерогенности, прогрессирующую по мере развития злокачественного процесса. Пролиферативная активность, оцениваемая по уровню Ki-67, является показателем фенотипа новообразования, определяющего скорость роста опухоли, ее течение и исход. Следовательно, в нашем клиническом примере исход заболевания определяется как самим фактом метастазирования в печень, так и чрезвычайной биологической агрессивностью самих метастатических очагов. Причем только в низкодифференцированной НЭО (NEC, G3) реакция с Хромогранином А была отрицательной, что характерно для низкодифференцированных НЭО [2,3]. Это говорит о том, что могут быть различия в результатах иммуногистохимических реакций между первичной НЭО (в данном случае, локализующейся в

желудке) и метастатическими очагами в печени, что только подтверждает феномен опухолевой гетерогенности.

Для первичной опухоли и метастатических узлов была поставлена реакция для установления выраженности экспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го типа (SSTR2), которая дала неоднозначные результаты. Реакция с SSTR2 была умеренно и резко выраженной в метастазах S7, S5, S8 печени и, напротив, в первичной НЭО желудка и в S1, S2 печени не определялась. В нашем примере экспрессия SSTR2 в клинически значимых количествах увеличивалась по мере нарастания злокачественного потенциала. Достоверно говорить о четкой зависимости между степенью дифференцировки НЭО и уровнем экспрессии SSTR2 нельзя, так как таких наблюдений мало и необходимы исследования с большой и репрезентативной выборкой. Но в любом случае мы рекомендуем определять статус SSTR2 (как наиболее часто встречающегося типа соматостатинового рецептора) до начала лечения НЭО в рутинном морфологическом исследовании. По-нашему мнению, это позволит расширить возможности терапии. В России уже накоплен достаточный опыт применения аналогов соматостатина для лечения НЭО, преимущественно ЖКТ и поджелудочной железы [1].

**Заключение.** Приведенный нами клинический случай наглядно демонстрирует феномен опухолевой гетерогенности и связанную с ним неоднозначность результатов иммуногистохимического исследования. Поэтому исключительно важное клиническое значение имеет иммуногистохимическое тестирование нейроэндокринных опухолей еще до начала лечения для выбора правильной схемы терапии, а также для составления прогноза заболевания. Актуальной проблемой онкологии остается разработка специфических молекулярных маркеров для диагностики злокачественных новообразований.

## Литература

- Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности / Л.Е. Гуревич // Альманах клинической медицины. - 2016. - №.4. - С. 11-23.

Gurevich L.E. Immunohistochemical determination of the expression of receptors for somatostatin type 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and degree of malignancy / L.E. Gurevich // Clinical Medi-

cine Almanac. – 2016. - № 4(15). – Р. 11-23.  
 2. Кит О.И. Скрининг нейроэндокринного компонента в раке желудка / О.И. Кит, Н.С. Карнаухов, В.С. Трифанов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №5. – С. 61-65.

Kit O.I. Screening for a neuroendocrine component in gastric cancer / O.I. Kit, N.S. Karnaughov, V.S. Trifanov // Modern problems of science and education. – 2016. - №5. – Р. 61-65.

3. Трифанов В.С. Клинико-имmunогистохимический анализ нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / В.С. Трифа-

нов, О.И. Кит, Е.Н. Колесников // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №3. URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2019/3/28865.pdf>.

Trifanov V.S. Clinical and immunohistochemical analysis of pancreatic neuroendocrine tumors / V.S. Trifanov, O.I. Kit, E.N. Kolesnikov // Modern problems of science and education. – 2019. - №3. – Р.126.

4. Чехун В.Ф. Гетерогенность опухоли – динамичное состояние / В.Ф. Чехун, С.Д. Щербак, З.Д. Савцова // Онкология. – 2012. – №3. – С. 26-37.

Chekhun V.F. Heterogeneity of the tumor - a dynamic state / V.F. Chekhun, S.D. Sherban, Z.D. Savtsova // Oncology. – 2012. - №3 (20). – Р.26-37.

5. Alderton G. Tumour evolution: epigenetic and genetic heterogeneity in metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2017; 2(17):141.

6. Hoshino A. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015; 527(7578):329-335.

7. Rosen C. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. *Science*. 2009; 324(5935):1670-1673.

**Р.А. Пахомова, Г.Э. Карапетян, Л.В. Кочетова, Л.В. Синдеева, Н.А. Ратушный, А.В. Зюзюкина**

## **ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОМЕТРИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЖЕНЩИН РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ В НОРМЕ И ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

DOI 10.25789/УМЖ.2019.68.36

УДК 611.941

Проведены макроморфометрия по системе Body Logic молочных желез здоровых женщин и женщин с подтвержденным диагнозом рака молочной железы, антропометрия и соматотипирование с выделением нормостенического, астенического и пикнического типов телосложения. Выявлено, что женщины пикнического соматотипа более предрасположены к развитию тубулярной деформации молочных желез в сравнении с женщинами других типов телосложения. В структуре телосложения женщин, больных раком молочной железы, преобладает астеноморфия.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, морфометрия, тубулярность, соматотип.

We performed macromorphometry using the Body Logic system of mammary glands of healthy women and women with a confirmed diagnosis of breast cancer, anthropometry and somatotyping with the release of normosthenic, asthenic and picnic types of physique. It was revealed that women of a picnic somatotype are more predisposed to the development of tubular deformation of the mammary glands in comparison with women of other body types. In the physique of women with breast cancer asthenomorphy predominates.

**Keywords:** breast cancer, morphometry, tubularity, somatotype.

**Введение.** В современной маммологии большое внимание уделяется не только здоровью молочных желез, но и их эстетике [1-3, 5]. Повышенное внимание женщин к своей внешности, в том числе и к груди, требует постоянного совершенствования технологий пластической хирургии. Проводимые в современном мире операции на молочных железах можно назвать эволюционным достижением медицинской науки. В то же время проведение

эстетических операций с применением силиконовых имплантатов иногда приводит к нежелательным последствиям – это могут быть как клинические осложнения, так и неудовлетворенность пациентки полученным результатом. Капсулярная контрактура является одним из наиболее частых клинических осложнений аугментационной маммопластики и, по данным разных авторов, достигает 74%, а у 12% женщин образование плотной капсулы вокруг имплантата требует повторной операции в первые 2 года, причем их количество со временем увеличивается и за последующие 3 года достигает 20%. Вопросы профилактики развития капсулярной контрактуры волнуют пластических хирургов с момента внедрения маммопластики в практику. К настоящему времени выявлено достаточное количество причин, вызывающих капсулярную контрактуру, однако единого лечения нет, до настоящего времени не разработаны критерии, позволяющие прогнозировать развитие капсулярной контрактуры, и меры профилактики [5, 9]. В этой связи

на помощь хирургу могут прийти фундаментальные дисциплины, в частности конституциональная анатомия, позволяющая рассмотреть вопросы хирургии молочных желез с позиций индивидуальности [6]. Однако, несмотря на всю актуальность клинической анатомии молочных желез в её практическом приложении, исследования, позволяющие сопоставить их морфометрические характеристики с учетом конституции тела, на сегодняшний день единичны.

Также большой научный интерес представляет рак молочной железы. Заболеванию, его патогенезу, клиническому течению посвящено множество исследований в онкоэпидемиологии. В литературе встречаются работы, связанные с характером течения онкологических заболеваний у людей в зависимости от типа телосложения. При этом вопросы эстетической коррекции молочной железы после мастэктомии с учетом телосложения до сих пор до конца не изучены.

В связи с актуальностью проблемы была поставлена **цель исследова-**

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ: **ПАХОМОВА Регина Александровна** – д.м.н., ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И.Гульмана, [pr5555@mail.ru](mailto:pr5555@mail.ru), **КАРАПЕТЯН Георгий Эдуардович** – д.м.н., проф., **КОЧЕТОВА Людмила Викторовна** – к.м.н., доцент, проф., **СИНДЕЕВА Людмила Викторовна** – д.м.н., доцент, проф., **ЗЮЗЮКИНА Алёна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии; **РАТУШНЫЙ Николай Александрович** – врач-пластический хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск».