

Summary

DINAMICS OF MORPHOFUNCTIONAL ALTERATIONS OF BONE TISSUE DURING HEMATOGENIC OSTEOMYELITIS IN CHILDREN

Sh.R. Sultonov

On a base of complex investigation of hematogenic osteomyelitis in children at different stages of disease morphofunctional alterations of bone tissue are shown. General moments of inflammatory process and principles of pathogenetically based methods of correction of these alterations in a dynamics of complex treatment that allowed to improve results of the treatment.

Key words: hematogenic osteomyelitis, children, morphofunctional alterations, bone tissue

Адрес для корреспонденции: Султонов Ш.Р. - ассистент кафедры детской хирургии ТГМУ; Таджикистан, Душанбе, пр. И. Сомони, 59а. E-mail:sherali2004@mail.ru



МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

З.Х. Хусейнов, Д.З. Зикирходжаев, Я.В. Вишневская

Государственное учреждение "Онкологический научный центр" МЗ РТ;
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

Исследование и анализ прогностических маркёров в зависимости от степени злокачественности проведено 62 больным с местнораспространёнными саркомами мягких тканей.

Выбору правильной постановки диагноза, лечения и прогнозирования течения местнораспространённых сарком мягких тканей способствует определение молекулярно-биологических маркёров опухолей. На основании экспрессии онкомаркёров выявлена степень злокачественности, неоангеогенез и специфичность саркоматозной ткани.

Ключевые слова: местнораспространённые саркомы, онкомаркёры, саркома мягких тканей

Введение. К прогностическим факторам относятся факторы, ответственные за опухолевую дифференцировку (p53, EGFR), показатель пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2) и ангиогенеза (стимуляторы ангиогенеза, в том числе, VEGF). Белок p53 получил образное название "стража генома". Этот белок является ключевым компонентом внутриклеточной защитной системы, предотвращающей накопление аномальных клеток в организме. При различных стрессорных и аномальных процессах в клетке происходит активация p53, что приводит к остановке клеточного цикла в сверхточных точках и репарации ДНК или апоптозу. При активации p53 может выступать как транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию таких генов, как p21/WAF, mdm2, GADD45, Bax, циклин G, которые опосредуют основные механизмы действия p53. Мутации p53 могут быть ассоциированы с агрессивным течением заболевания и устойчивостью клеток к химио- и лучевой терапии.

Bcl-2 является ведущим геном, определяющим механизм клеточной смерти, подавляя апоптоз [3]. Белки семейства Bcl-2 кодируют образование протеина, накапливающегося в митохондриях, и регулируют проницаемость митохондриальной мембраны для этого белка.

Bcl-2 выявляется иммуногистохимическим исследованием, экспрессия Bcl-2 связана с факторами, указывающими на благоприятный прогноз. Высокая экспрессия этого онкогена может являться независимым показателем общей и безрецидивной выживаемости при саркомах мягких тканей.

VEGF является наиболее эффективным прямым ангиогенным фактором из всех известных. Одна из особенностей VEGF - усиление проницаемости сосудов, что является одним из дополнительных механизмов неоангиогенеза и может приводить к накоплению фибрина плазмы крови в тканях. Использование его *in vivo* в различных исследованиях позволяло добиться резко выраженной стимуляции образования сосудов.

Исследования показали, что VEGF не только активно участвует в неоангиогенезе, но и является фактором выживаемости для вновь образованных капилляров в опухоли. Benjamin et al. показали, что при искусственном снижении уровня VEGF происходит регрессия недавно образованных капилляров, но не капилляров нормальной ткани [4]. Инициирование или усиление экспрессии белков и связанные с ними механизмы, защищающие злокачественную клетку от гибели, осуществляются белком-рецептором к эпидермальному фактору роста (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Описаны четыре трансмембранных EGFR, похожих между собой по структуре и функции, и образующих семейство *c-erbB*. В некоторых работах есть информация о наличии экспрессии EGFR в мезенхимальных опухолях, экспрессирующих эпителиальные маркеры. Активация тирозинкиназных рецепторов иницирует стимуляцию внутриклеточных сигнальных путей и, соответственно, пролиферативную активность опухоли. Уровень экспрессии EGFR коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [2]. Тирозинкиназа рецептора C-kit (KIT, CD117) является мишенью для таргетного химиопрепарата - Гливек. Мутации C-kit приводят к лиганд-независимому аутофосфорилированию рецептора и опухолевой прогрессии [1]. Роль увеличения тирозинкиназной активности C-kit показана при некоторых видах сарком мягких тканей.

Целью исследования является изучение прогностических факторов молекулярно биологических маркёров при местнораспространённых саркомах мягких тканей.

Материалы и методы. Исследование проведено в лаборатории патоморфологии опухолей человека Онколгического научного центра им. Н.Н. Блохина, г. Москвы. Определение прогностических молекулярно-биологических маркёров p53, Ki-67, Vcl-2, VEGF, EGFR и C-kit проводилось в 62 случаях сарком мягких тканей. Исследование прогностических маркёров p53, Ki-67, Vcl-2, VEGF, EGFR проводилось в первичной опухоли и в одном из рецидивов. Экспрессии прогностических маркёров определялись по окраске следующими символами, которые означают "-" слабую экспрессию маркёров, "+/-" слабо положительную, "+" положительную, "++" умеренно положительную и "+++" резко положительную экспрессию).

Результаты и их обсуждение. Проведённое исследование отражено в таблицах 1-3.

Таблица 1

Экспрессия Ki67 и p53 в первичных местнораспространённых саркомах мягких тканей (n-62)

Гистологический вариант	Маркёры	Ki67			p53		
		<25%	26-50%	>50	<25%	26-50%	>50
Фибросаркома		2	-	-	-	2	-
Синовиальная саркома		10	8	4	12	8	2
Рабдомиосаркома		-	2	-	2	-	-
Ангиосаркома		2	-	-	2	-	-
Липосаркома		8	2	2	4	6	2
ЗФГ		1	13	-	5	2	7
ЗООПН		4	-	-	4	-	-
Эпителиоидная саркома		-	2	-	-	2	-
Мезенхимомы		2	-	-	2	-	-
Итого		29	27	6	31	20	11

Из таблицы видно, что уровень Кi67 в подавляющем большинстве (56 опухолей) случаев соответствует низкой или умеренной пролиферативной активности. Экспрессия фактора апоптоза p53, соответствует низкой (25%) у 31 больного и умеренной (26-50%) в 20 случаях, что говорит о прогностической значимости фактора апоптоза.

Таблица 2
Экспрессия Vcl2 и C-kit в первичных местнораспространённых саркомах мягких тканей (n-62)

Гистологический вариант	Маркёры	Vcl-2					C-kit		
		-	+/-	+	++	+++	-	+/-	+
Фибросаркома		2	-	-	-	-	2	-	-
Синовиальная саркома		6	4	6	4	2	22	-	-
Рабдомиосаркома		-	2	-	-	-	2	-	-
Ангиосаркома		-	-	-	-	2	2	-	-
Липосаркома		2	4	6	-	-	4	4	4
ЗФГ		8	4	-	2	-	2	12	-
ЗООПН		-	2	2	-	-	4	-	-
Эпителиоидная саркома		2	-	-	-	-	2	-	-
Мезенхимома		-	-	-	2	-	2	-	-
Итого		20	16	14	8	4	42	16	4

Низкий уровень экспрессии Vcl-2 ("-", "+/-", "+"), связанный с неблагоприятным прогнозом, наблюдается в подавляющем (80,6%) большинстве опухолей у 56 больных (см. табл. 2). Экспрессия C-kit, преимущественно фокальная, наблюдалась лишь в липосаркоме (8 больных) и злокачественной фиброзной гистиоцитоме (ЗФГ-12 больных), в остальных гистологических вариантах сарком мягких тканей экспрессии C-kit не выявлено.

Далее нами приведено заключение иммуногистохимического исследования экспрессии VEGF и EGFR (табл. 3).

Таблица 3
Экспрессия VEGF и EGFR в первичных местнораспространённых саркомах мягких тканей (n-62)

Гистологический вариант	Маркёры	VEGF					EGFR				
		-	+/-	+	++	+++	-	+/-	+	++	+++
Фибросаркома		-	-	2	-	-	2	-	-	-	-
Синовиальная саркома		-	2	12	8	-	22	-	-	-	-
Рабдомиосаркома		-	-	2	-	-	2	-	-	-	-
Ангиосаркома		-	-	2	-	-	2	-	-	-	-
Липосаркома		-	2	4	6	-	12	-	-	-	-
ЗФГ		-	-	2	4	8	10	2	2	-	-
ЗООПН		-	2	2	-	-	4	-	-	-	-
Эпителиоидная		-	2	-	-	-	2	-	-	-	-
Мезенхимома		-	-	2	-	-	2	-	-	-	-
Итого		-	8	28	18	8	58	2	2	-	-

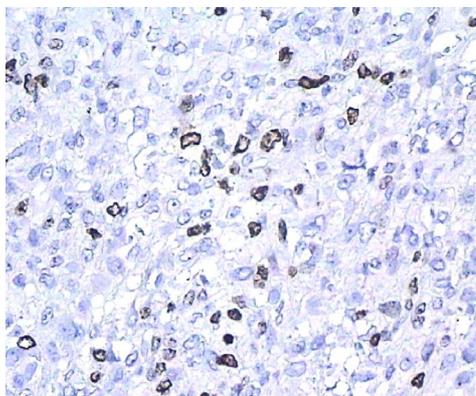


Рис.1. Ядерная экспрессия Ki67 в синовиальной саркоме, х10 (n-22) (б-ная Н., 27 лет)

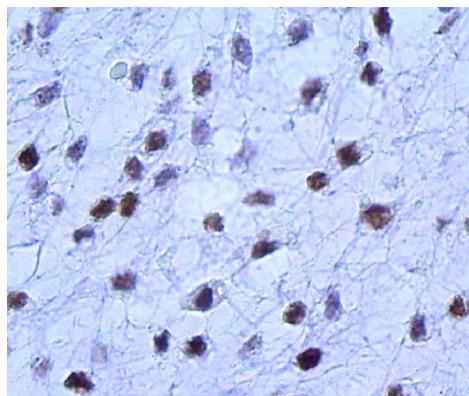


Рис.2. Ядерная экспрессия p53 в липосаркоме, х20 (n-12) (б-ная В., 71 год)

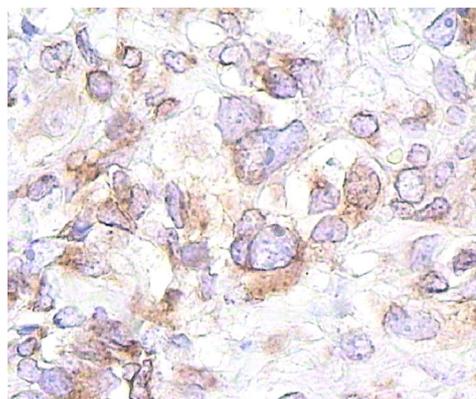


Рис.3. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия Vcl-2 в ЗФГ, х40 (n-6) (б-ной Дж., 38 лет)

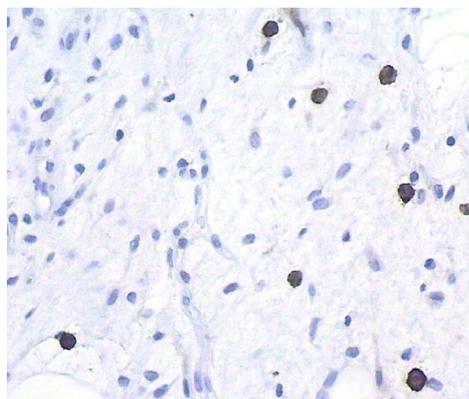


Рис.4. Фокальная мембранно-цитоплазматическая экспрессия C-Kit в липосаркоме, х20 (n-8) (б-ная В., 71 год)

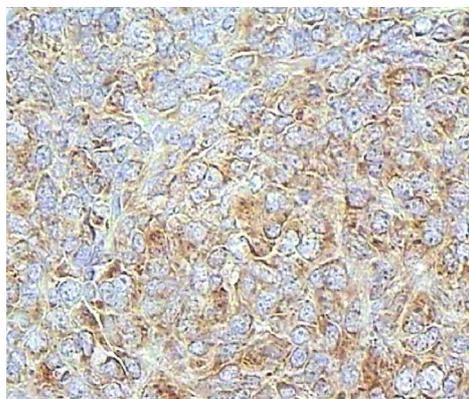


Рис.5. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия VEGF в синовиальной саркоме, х20 (n-20) (б-ная Н., 27 лет)

По результатам, приведённым в таблице 3, видно, что в большинстве (54-87,0%) случаев наблюдается умеренная или выраженная экспрессия VEGF. Экспрессия EGFR отмечена лишь в 2 (4,6%) случаях первичной плеоморфной злокачественной фиброзной гистиоцитомы (ЗФГ), в остальных случаях экспрессии EGFR не выявлено. Учитывая слабую фокальную экспрессию EGFR в единичных случаях исследованных местно-распространённых сарком мягких тканей, она не может служить прогностическим маркёром.

Ниже мы приводим фотографии иммуногистохимических исследований экспрессии прогностических маркёров у больных с различными морфологическими формами МСМТ (рис. 1-5).

Вывод. Анализ прогностических маркёров в зависимости от степени злокачественности 62 исследованных больных с местнораспространёнными саркомами мягких тканей (первичных опухолевых узлов) убедительно показал, что:

- отмечается увеличение пролиферативной активности Ki 67 с увеличением степени злокачественности (в опухолях с 1 степенью злокачественности отмечалась слабая и умеренная пролиферативная активность, со 2 степенью - умеренная и высокая, при 3 степени - только высокая пролиферативная активность);
- выраженность экспрессии маркёра апоптоза p53 наблюдалась относительно равномерно и не коррелировала со степенью злокачественности саркомы;
- более выраженная экспрессия Bcl-2 наблюдалась в более дифференцированных саркомах и была фокальной или отсутствовала в менее дифференцированных опухолях;
- экспрессия VEGF наблюдалась во всех исследованных случаях, но выраженность экспрессии усиливалась в более злокачественных новообразованиях;
- слабая фокальная экспрессия EGFR выявлена лишь в единичных случаях исследованных сарком мягких тканей и не может служить прогностическим маркером;
- фокальная экспрессия C-Kit выявлена в большинстве случаев ЗФГ и липосарком мягких тканей, независимо от степени злокачественности. В саркомах мягких тканей другого гистогенеза в нашем исследовании экспрессии C-Kit выявлено не было.

Таким образом, молекулярно-биологические маркёры местнораспространённых сарком мягких тканей способствуют правильной постановке диагноза, выбору терапии и прогнозированию течения самой болезни.

Литература

1. Мещеряков А.А. Глибек-патогенетическая терапия злокачественных новообразований // Современная онкология. Том 9. №2. 2007
2. Носов Д.А. Механизмы регуляции внутриклеточной передачи сигнала и апоптоза: успехи и неудачи целенаправленной терапии // Матер. VIII Российского онкологического конгресса. М. 2004. РОНЦ
3. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Арх. Пат. М., 2000. №. 5. С. 3
4. Benjamin R.S., Rouesse J., Bourgeois H., van Hoesel QGCM. Should patients with advanced sarcomas be treated with chemotherapy? // Europ. Cancer. 1998. Vol. 34. P. 958-965

Хулоса

Маркёрҳои молекулавию биологӣ ҳамчун омилҳои пешбини саркомаи чузъӣ паҳншудаи бофтаҳои нарм

**З.Х.Ҳусейнов, Д. З. Зикриёхоҷаев,
Я. В. Вишневская**

Таҳқиқ ва таҳлили нишонҳои (маркёрҳои) пешгӯӣ дар вобастагӣ аз дараҷаи бадзотӣ дар 62 нафар бемори саркомаи чузъӣ паҳншудаи бофтаҳои нарм гузаронида шуд.

Барои интихоби дурусти ташхис, табобат ва пешгӯии ҷараёни ин беморӣ муайян намудани нишонҳои молекулавӣ-биологии омосҳо мусоидат мекунад. Дар асоси фишурда баровардани онкомаркёрҳо дараҷаи бадзотӣ, неопангенез ва махсусияти бофтаи саркоматозӣ ошкор карда шудааст.

Summary

MOLECULAR BIOLOGICAL MARKERS AS FACTORS OF PROGNOSIS OF LOCAL SARCOMAS OF SOFT TISSUES

Z.H. Huseinov, D.Z. Zikiryojaev, Ya.V. Vishnevskaya

Investigation and analysis of prognostical markers in dependence from degree of malignancy in 62 patients with local sarcomas of soft tissues are made. Determination of molecular biological markers of sarcomas promotes to a choice of right diagnosis, treatment and prognosis of local sarcomas of soft tissues. On the base of expression of oncomarkers the degree of malignancy, neoangiogenesis and specificity of sarcoma tissue.

Key words: local sarcoma, oncomarkers, soft tissues

Адрес для корреспонденции: З.Х.Хусейнов - замдиректора ГУ "Онкологический научный центр" МЗ РТ; Таджикистан, Душанбе, пр. И. Сомони, 59а, тел.: 907-71-05-35, 235-19-12



НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОСТНОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ КОСТНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ПРОЦЕССАХ

Н.И. Базаров, В.А. Нарзулов, Х.С. Усмонов, Д.М. Курбанов
Кафедры онкологии; оперативной хирургии и топографической анатомии ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Ауто трансплантация кости, безусловно, остаётся достаточно надёжным и весьма распространённым методом операционного вмешательства в случае замещения послеоперационного дефекта даже при онкологическом поражении костной ткани. Но имеется и некоторые недостатки ауто трансплантации, что побуждает в поиску новых альтернативных подходов, ускоряющих костно-хирургическую реабилитацию сложного контингента больных с костными новообразованиями.

Ключевые слова: новообразования костей, костная ауто трансплантация

Введение. Вопросы пластического замещения костных дефектов, образовавшихся в результате оперативных вмешательств по поводу опухолевых заболеваний, по-прежнему весьма актуальна, особенно по поводу опухолей челюстно-лицевой области и шеи, которые занимают по частоте одно из первых мест среди других новообразований человеческого тела, так как эта локализация составляет 23-25% [1-8,10,12]. Практическое значение применения замещения костных дефектов возросло в последние десятилетия, что обусловлено увеличением числа запущенных распространённых опухолей костей и суставов, а также расширением диапазона хирургической активности на фоне снижения чувствительности микрофлоры к антибиотикам, что приводит к резкому увеличению числа гнойных послеоперационных осложнений [1,3,5,13].