

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, модифицированные корончатые фрезы, травматические внутричерепные гематомы.

SUMMARY

I. V. Koksharev

Clinical indications and methods of application of modified crowned cutters in surgical treatment of the patients with severe craniocerebral trauma

The aim of the research was to improve the results of treatment of severe craniocerebral traumas by development

of the scientifically based technology of surgical management of various intracranial hematomas using modified crowned cutters of different diameters. Comparative analysis of the surgical treatment of the patients with craniocerebral injuries in the main group and in the control one showed clinical and practical efficiency of the modified structures of the crowned cutters in the surgical treatment versus the traditional cutters – 50 % shorter time of the bone stage craniotomy in the main group, 4.3 % lowered blood loss, and 14.7 % shorter period of hospitalization.

Key words: craniocerebral trauma, modified shredder cutters, traumatic intracranial haematoma.

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК 616.31-006.6:611-018

**Р. К. Дибиров, А. И. Яременко,
Н. Н. Хромов-Борисов, С. И. Кутукова**

ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КЛЕТЧНОГО ЦИКЛА ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Российский Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург; Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой онкологии является изучение предиктивного значения молекулярно-генетических тестов, которые могут использоваться для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания у больных со злокачественными опухолями разного генеза и локализации [1, 3, 5, 11, 12]. К числу таких опухолей, характеризующихся прогрессирующим ростом, тяжелыми функциональными нарушениями, быстро приводящими к гибели больного при отсутствии адекватного лечения, относится плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (СОПР). Заболеваемость населения России раком СОПР имеет тенденцию к росту (таблица), а смертность в течение первого года после верификации диагноза составляет около 40 % [9, 13].

Цель исследования — изучить связь между уровнем экспрессии ряда маркеров и клиническим течением рака СОПР, оценить их прогностическое значение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования — 100 больных раком слизистой оболочки полости рта, которым проводилось

комплексное лечение в клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга.

Помимо традиционной микроскопии окрашенных препаратов биоптата, проводили исследование следующих иммуногистохимических маркеров:

1) ядерный белковый комплекс Ki-67, характеризующий пролиферативную потенцию опухоли;

2) цистеиновая протеаза каспаза (cysteine-dependent aspartate specific protease), caspase-3, характеризующая апоптотическую активность;

3) перекрестно-комплементирующий фермент эксцизионной репарации ERCC1 (excision repair cross-complementing), характеризующий потенцию репаративной регенерации поврежденной ДНК.

Индекс маркеров вычисляли как соотношение площади специфически окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах — в относительных единицах (о. е.).

В каждой группе проведен анализ уровня экспрессии генов белок Ki-67, caspase-3 и ERCC1.

На первом этапе статистического анализа оценивали значения коэффициентов корреляции между уровнями экспрессии перечисленных маркеров и некоторыми клинико-морфологическими параметрами рака СОПР. На втором этапе исследования проводили ROC-анализ, т. е. анализ с использованием кривых операционной характеристики (ROC — Receiver Operating Characteristic).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ROC-анализе нами установлено пороговое значение (точка отсечения) уровня экспрессии caspase-3 в первичном исследовании биоптата для оптимального распознавания пациентов с вероятным возникновением рецидива — 4 о. е. (рис. 1).

Было установлено, что у больных раком СОПР при уровне экспрессии caspase-3 в первичном биоптате ниже 4 о. е. вероятность возникновения рецидива опухоли высокая. При уровне экспрессии caspase-3, равном или выше 4 о. е., вероятность рецидива рака СОПР низкая.

Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов "Рак слизистой оболочки полости рта" в России в 2000–2010 гг. [13]

Локализация	Год										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Полость рта	Мужчины										
	5048	4890	4677	4774	4748	4663	4819	4860	5067	5236	5251
	Женщины										
	1542	1579	1584	1593	1719	1716	1660	1938	1875	1973	2106

Интегральным показателем эффективности и информативности результатов ROC-анализа является показатель, обозначаемый как «AUC» (Area Under Curve – площадь под ROC-кривой). Значение $AUC = 0,5$ является абсолютно неинформативным. Оптимальным является диагностический тест, для которого $AUC = 1$. Чем более выпуклой является ROC-кривая на графике, тем выше информативность диагностического теста – способность распознавать наличие или отсутствие опухоли. При значениях AUC от 0,7 до 0,8 эта способность интерпретируется как хорошая, от 0,8 до 0,9 – как очень хорошая, от 0,9 до 1,0 – как отличная. В наших исследованиях этот показатель составил $AUC = 0,77$ с 95%-м ДИ от 0,62 до 0,93. Клиническая интерпре-

тация этого показателя такова: если обследовать двух больных (одного с рецидивом, а другого без рецидива рака СОПР), то с вероятностью от 62 до 93 % у больного с рецидивом опухоли уровень экспрессии caspase-3 в первичном биоптате окажется более низким, чем у больного без рецидива.

Основными показателями эффективности и информативности предлагаемого теста являются чувствительность Se , специфичность Sp , отношения правдоподобий для положительных $LR[+]$ и отрицательных $LR[-]$ результатов теста, предсказательные вероятности для положительных PPV -и отрицательных NPV -результатов теста [8].

Полученное значение чувствительности оказалось довольно высоким: $Se = 0,650,910,98$. Однако значение специфичности для данного биомаркера следует считать малоинформативным: $Sp = 0,260,530,79$.

Значения отношений правдоподобий для положительных $LR[+]$ и отрицательных $LR[-]$ результатов теста оказались равными, соответственно: $LR[+] = 1,21,83,4$ и $LR[-] = 1,64,219,4$. Указанные

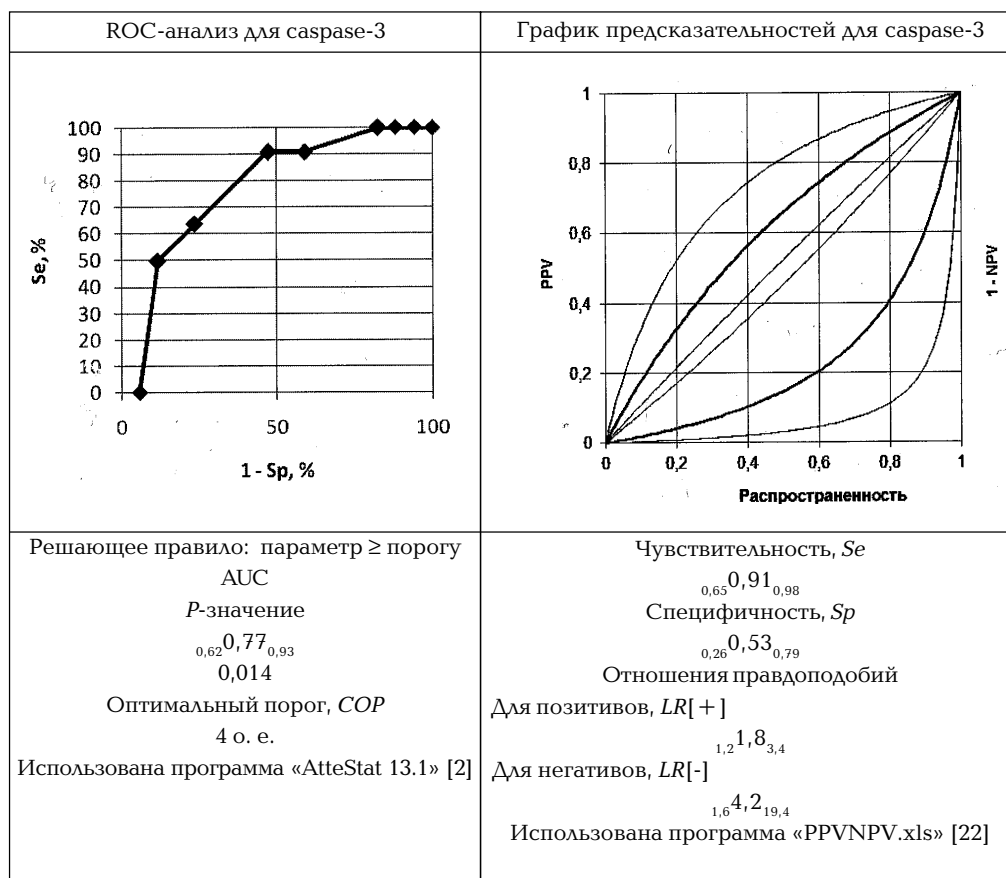


Рис. 1. ROC-кривая для полученных данных об уровне экспрессии caspase-3*

* Здесь и далее в виде подстрочников слева и справа от средних значений оцениваемых показателей качества предлагаемого диагностического теста указаны границы 95 %-х доверительных интервалов (ДИ).

ДИ не покрывают неинформативные значения $LR[+] = 1$ и $LR[-] = 1$. Следовательно, они статистически значимо отличаются от этих неинформативных значений. Полученное значение $LR[+] = 1,21,83,4$ свидетельствует о том, что после получения у больного положительного результата теста (< 4 о. е.) шансы возникновения у него рецидива повышаются примерно в 2 раза по сравнению с шансами возникновения рецидива у больного, у которого уровень экспрессии caspase-3 в первичном биоптате не был определен.

Полученное значение $LR[-] = 1,64,219,4$ свидетельствует о том, что после получения отрицательного результата теста (> 4 о. е.) шансы отсутствия (неразвития) рецидива у такого пациента повышаются примерно в 4 раза по сравнению с шансами отсутствия рецидива у пациента, у которого уровень экспрессии caspase-3 в первичном анализе не определяли.

С использованием ROC-анализа нам удалось выявить пороговое значения экспрессии для фермента ERCC1, участвующего в репаративной регенерации поврежденной ДНК клетки (рис. 2).

Пороговым оказалось значение 65 о. е. Нами было установлено, что если у больного раком СОПР уровень экспрессии ERCC1 в первичном биоптате превышает этот порог, то с большой вероятностью

у него можно ожидать возникновение рецидива опухоли. При уровне экспрессии ERCC1 в первичном биоптате, равном или ниже этого порога, вероятность возникновения рецидива опухоли у него невысокая.

Интегральный показатель составляет $AUC = 0,650,800,95$ с 95 %-м ДИ, качество данной модели можно оценивать как очень хорошее. Клиническая интерпретация этого показателя может быть следующей: если обследовать двух больных (одного с рецидивом, а другого без рецидива рака СОПР), то с вероятностью от 65 до 95 % у больного с рецидивом опухоли уровень экспрессии ERCC1 в первичном препарате будет более высоким, чем у больного без рецидива.

Полученные значения чувствительности и специфичности оказались довольно высокими: $Se = 0,610,790,93$, $Sp = 0,520,740,90$.

Значения отношений правдоподобий для положительных $LR[+]$ и отрицательных $LR[-]$ результатов теста получились, соответственно, $LR[+] = 1,63,08,2$ и $LR[-] = 1,73,510,0$. Указанные ДИ не покрывают неинформативные значения $LR[+] = 1$ $LR[-] = 1$. Следовательно, они статистически значимо отличаются от этих неинформативных значений. Полученное значение $LR[+] = 1,63,08,2$ свидетельствует о том, что после получения у пациен-

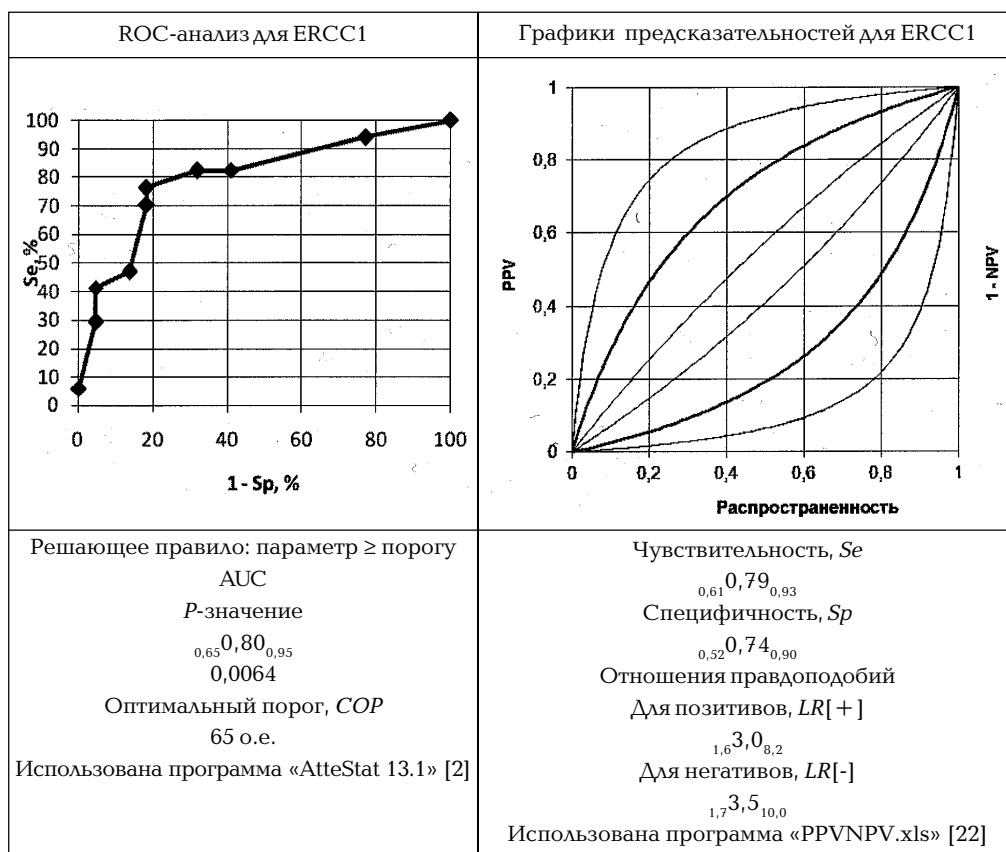


Рис. 2. ROC-кривая для полученных данных об уровне экспрессии ERCC1

та положительного результата теста (>65 о. е.) шансы возникновения у него рецидива повышаются примерно в 3 раза по сравнению с шансами возникновения рецидива у пациента, у которого уровень экспрессии ERCC1 при первичном анализе не был определен.

Полученное значение $LR[-] = 1,73,510,0$ свидетельствует о том, что после получения отрицательного результата теста (<65 о. е.) шансы отсутствия (неразвития) рецидива у такого пациента повышаются примерно в 3,5 раза по сравнению с шансами отсутствия рецидива у пациента, у которого уровень экспрессии ERCC1 не определяли.

ВЫВОДЫ

На основании анализа результатов проведенного исследования нами было установлено следующее:

1) у больных раком СОПР при уровне экспрессии caspase-3 в первичном биоптате ниже 4 о. е. вероятность возникновения рецидива опухоли высокая; при уровне экспрессии caspase-3, равном или выше 4 о. е., вероятность рецидива рака СОПР низкая;

2) с использованием ROC-анализа установлено пороговое значения экспрессии для фермента ERCC1, участвующего в репаративной регенерации поврежденной ДНК клетки. Оно оказалось равным 65 о. е.

Высокая активность данного фермента обуславливает быстрое восстановление опухолевых клеток после повреждения их ДНК препаратами платины. Поэтому при высокой экспрессии фермента ERCC1 в первичном биоптате у больных раком СОПР высока вероятность развития рецидива опухоли после химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсенин С. А. Молекулярно-биологическая диагностика в онкологии // Клинико-лабораторная диагностика. — 2006. — № 10. — С. 25–32.
2. Гайдышев И. П. Статистика в публикациях // Гений ортопедии. — 2005. — № 4. — С. 155–161.
3. Герштейн Е. С., Овчинникова А. К., Терешкина И. В. и др. Лабораторные и клинические перспективы исследования молекулярных маркеров опухолей: обзор // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. — 2010. — № 4. — С. 3–10.
4. Имянитов Е. Н. Молекулярная диагностика в онкологии // Молекулярная биология. — 2008. — Т. 42. — № 5. — С. 772–785.
5. Коган Е. А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимические маркеры рака легкого // Архив патологии. — 1997. — № 6. — С. 23–30.

6. Соловьев М. М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4. — № 1. — С. 31–35.

7. Феготенко С. П. Злокачественные эпителиальные опухоли головы и шеи: рук-во по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. — М.: Практ. медицина. — 2005. — С. 182–195.

8. Тишков А. В., Хромов-Борисов Н. Н., Комашня А. В. и др. Статистический анализ таблиц 2x2 в диагностических исследованиях. — СПб.: СПбГМУ, 2013. — 20 с.

9. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. — С. 4–25.

10. Brennan J. A., Mao L., Hruban R. H. et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 429–435.

11. Cortesina G., Martone T. Molecular metastases markers in head and neck squamous cell carcinoma: review of the literature // Acta Otolaryngol. Ital. — 2006. — Vol. 26. — P. 317–325.

12. Couture C., Raybaud-Diogene H., Tetu B. et al. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma // Cancer. — 2002. — № 94(3). — P. 713–722.

13. Eckardt A., Barth E. L., Kokemueller H., Wegener G. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period // Oral. Oncol. — 2004. — Vol. 40. — № 4. — P. 427–432.

14. <http://medicine.cf.ac.uk/primary-care-public-health/resources/> (дата обращения: 12.02.14).

РЕЗЮМЕ

Р. К. Дибиров, А. И. Яременко, Н. Н. Хромов-Борисов, С. И. Кутукова

Предиктивное значение маркеров клеточного цикла при раке слизистой оболочки полости рта

Работа посвящена выявлению наиболее значимых биологических маркеров клеточного цикла, характеризующих поведение опухоли, с целью прогноза клинического течения опухолевого процесса и индивидуализации схем лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, методы прогнозирования, иммуногистохимические маркеры, предиктор, ROC-анализ.

SUMMARY

R. K. Dibirov, A. I. Yaremenko, N. N. Khromov-Borisov, S. I. Kutukova

Predictive value of the cell cycle markers in squamous cell carcinoma in the oral cavity

The aim of our study was to identify the most significant biological markers characterizing the behavior of the tumor and to forecast its clinical course and to specify an individual therapy regimen for each patient.

Key words: squamous cell carcinoma, methods of forecasting, the immunohistochemical markers, predictors, ROC-analysis.