

ПОСТЕРЫ

СОДЕРЖАНИЕ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	180
РАК ЛЕГКОГО	187
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	189
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	191
ГИНЕКОЛОГИЯ	193
ГЕМАТОЛОГИЯ	194
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	195
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	198
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	201
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ . . .	203
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .	204
МЕЛАНОМА	205
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	206
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	208
ИНФЕКЦИИ.....	209
АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ	213
ОНКОХИРУРГИЯ	213

Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость в Республике Северная Осетия — Алания в 1996—2015 гг.

Ц.С. Хутиев¹, А.Р. Босиева¹, И.К. Хутиева¹, Н.Ц. Хутиева¹,
У.С. Беслекоев¹

Место работы: ¹Северо-Осетинская государственная
медицинская академия

e-mail: ms.bosieva@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — самая распространенная опухоль у женщин во всем мире.

Цель. Анализ состояния онкологической помощи больным РМЖ и пути ее совершенствования в республике.

Материалы и методы. Формы №7, 35, 5 (таблица С51), таблица 2РН.

Результаты. С 1996 по 2015 гг. Республиканским онкологическим диспансером (РОД) госпитализировано 5 203 больных РМЖ. Средний возраст больных — 59,9 лет. Из них в 1996—2000 гг. — 21,1%; 2001—2005 гг. — 23,6%; 2006—2010 гг. — 24,9%; 2011—2015 гг. — 30,3%. В фертильном возрасте (15—49 лет) — 24,5%; 50—69 лет — 48,6%; старше 70 лет — 26,9%. В трудоспособном возрасте — 48,3% и пенсионном — 51,7% больных. Стандартизованный показатель (мировой стандарт) заболеваемости за 20 лет составил в среднем 46,4 на 100 000 женщин. В 1996—2000 гг. — 43,5; 2001—2005 гг. — 43,8; 2006—2010 гг. — 44,1 и 2011—2015 гг. — 54,0. Рост заболеваемости — в 1,24 раза. Темп прироста заболеваемости — в среднем 7,3%, а среднегодовой темп — 0,3%. Через 20 лет заболеваемость составит 59,9 на 100 000 женщин. Число умерших за 20 лет — 2 921 (56,14% от всех госпитализированных). Средний возраст — 62,8 лет. В 1996—2000 гг. — 23,5%; 2001—2005 гг. — 25,2%; 2006—2010 гг. — 25,3% и 2011—2015 гг. — 26,0%. В фертильном возрасте — 17,5%; 50—69 лет — 47,9%; старше 70 лет — 34,6%. В трудоспособном — 28,8% и пенсионном — 71,2% пациентов. Стандартизованный показатель смертности составил в среднем 18,3 на 100 000 женщин. В 1996—2000 гг. — 17,8; 2001—2005 гг. — 18,3; 2006—2010 гг. — 19,2 и 2011—2015 гг. — 18,6 на 100 000 женщин. Рост смертности — в 1,04 раза. Темп прироста смертности за это время составил в среднем 4,4%, а среднегодовой темп — 0,1%. Через 20 лет смертность составит 19,5 на 100 000 женщин. Активная выявляемость больных в среднем 14,6%. Морфологическая верификация диагноза — 99,7%. Выживаемость 5 лет и более составила 54,9%. Отмечено ее снижение в 1,16 раза в динамике. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза — 8,3% и практически не снижалась за время наблюдения. Одногодичная летальность составила в среднем 14,3%, в динамике она выросла в 1,25 раза. Соотношение между летальностью и долей больных с IV стадией составила в среднем 1,18. Если показатель ≥ 1 — это свидетельствует о диагностических ошибках при определении стадии опухоли. Усредненный показатель выявляемости РМЖ в ранней (I—II) стадии — 64,8%, в динамике он снизился в 1,12 раза, а в запущенной (III—IV) стадии — 35,2%, то есть она увеличилась в 1,2 раза. Специализированное лечение в течении года получили в среднем 68,2% больных. Из них только хирургическое — всего 9,1%, комбинированное или комплексное — 85,7% и симптоматическое лечение — 5,2%.

Заключение. Заболеваемость и смертность от РМЖ растут. Выявляемость больных в ранней стадии низкая, а запущенность заболевания высокая. Процент больных, проживающих 5 лет и более, низкий. Нет активной противораковой пропаганды и реализации надежных скрининговых программ по РМЖ. В определении стадии опухоли, контроле рецидива и метастази-

рования в процессе диспансерного наблюдения после лечения необходимо шире использовать современные точные методы инструментальной диагностики и опухолевых маркеров.

Сравнительная оценка реконструктивно-восстановительных операций при раке молочной железы с использованием аутологичных тканей в комбинации с силиконовым имплантатом и с использованием только силиконового имплантата

А.А. Кешабян¹, А.В. Иванов¹, С.А. Мнацаканян¹, Г.И. Бутаев¹,
В.В. Апель¹, Т.С. Морщакова-Метилькова¹, А.А. Степанов¹,
М.С. Исаенко¹, А.К. Шадрин¹, Е.В. Кедрова¹, И.С. Чумаченко¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценка эффективности использования комбинированного метода (аутологичные ткани с имплантатом) и использования только силиконового имплантата в реконструкции МЖ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты оперативного лечения 50 пациентов с РМЖ (2013—2016 гг.), которым выполнены реконструктивные операции на молочной железе (МЖ). Оценивались пациентки, которым выполнена была радикальная мастэктомия (кожесохраняющая, подкожная и стандартная радикальная мастэктомия по Маддену) с одномоментной реконструкцией МЖ различными вариантами (методом использования аутологичных тканей с силиконовым имплантатом и только имплантатами). Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты, перенесшие реконструктивную операцию на МЖ комбинированным методом: использование аутологичных тканей в комбинации с силиконовым имплантатом (21-пациентка); 2-я группа — пациенты, перенесшие реконструктивную операцию на МЖ с использованием только силиконового имплантата (39-пациенток). В исследуемые группы вошли пациенты в возрасте от 27 до 50 лет (средний возраст — 38,5).

Результаты. В первой группе больных у шести пациенток (28,57%) развился частичный краевой дерматонекроз, у одной пациентки на фоне тромбоза развилось отторжение кожно-мышечного аллотрансплантата. Во второй группе у 5-пациенток (13%) развилась капсулярная контрактура; болевой синдром, вызванный давлением имплантата на грудную стенку, в контрольной группе выявлен у 7-ми пациенток (18%), экструзия имплантата произошла у 2-х пациенток (9%). Такое осложнение, как образование серомы, и в первой, и во второй группе составило 2%; у одной пациентки во второй группе было инфицирование п/о раны, с которым справились консервативно. По длительности хирургического пособия и, следовательно, по травматичности операции при реконструкции кожно-мышечными аутологичными тканями в комбинации с имплантатом превосходят операции с использованием только имплантата, соответственно, и реабилитационный послеоперационный период более продолжительный.

Заключение. Преимущество использования только имплантата заключается в снижении травматичности оперативного вмешательства при одномоментной реконструкции за счет исключения необходимости использования аутологичных кожно-мышечных трансплантатов, сокращения длительности операции, что в свою очередь облегчает и сокращает сроки послеоперационной реабилитации, следовательно, скорейшую социальную адаптацию пациенток в обществе.

Маммографический скрининг рака молочной железы. Опыт применения в мегаполисе

Г. М. Манихас¹, П. С. Борисов¹, А. О. Агеева¹, О. Б. Сафронова¹, Е. Г. Худякова¹

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Введение. Рак молочной железы (далее — РМЖ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний. За последние 8 лет отмечается рост выявления РМЖ в Санкт-Петербурге с 2 049 до 2 705 случаев (25%). Контингент больных РМЖ в городе — 27 070 человек (+ 10,7% по сравнению с 2008 г.). РМЖ чаще других опухолей выявляется на ранних стадиях (I–II ст) — 67,5%. Лучшие показатели выявляемости связаны с внедрением программы скрининга (далее — МС) в рутинную практику обследования женщин Санкт-Петербурга. МС с 2008 г. включен в «План мероприятий по снижению смертности от онкологических заболеваний». Маммография является золотым стандартом в МС, выявляя патологию еще до появления симптомов.

Цель. Создание оптимальных условий полного охвата женщин для раннего выявления РМЖ, снижения смертности и уменьшения затрат на лекарственную терапию поздних стадий РМЖ.

Материалы и методы. Целевая группа женщин — 39–69 лет, которым в рамках программы МС проводится маммография каждые 2 года в районном рентгеновском кабинете. По каналам связи снимок передается специалистам экспертного рентгеновского центра онкологического диспансера — проводится «второе чтение». Заключение вносится в протокол исследования. При описании маммографии оценка проводится по системе BI-RADS (Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы). По результатам осмотра снимков (Bi-RADS>3) — приглашение пациенток на дополнительное обследование к специалисту СПб ГБУЗ ГКОД по «зеленому» коридору.

Результаты. В 2016 г. в «экспертный центр» поступило 46 074 снимков (для сравнения, за период с 2009 по 2014 г. — 19 255, а за 2015 г. — 10 987), для дообследования вызвано 740 пациенток, у которых рентгенологически выявлено 600 подозрений на РМЖ и 141 — на рак молочной железы. Сохраняется тенденция к низкому уровню мотивации и заинтересованности женщин к участию в МС.

Выводы. С внедрением МС отмечается положительная тенденция к выявлению ранних стадий рака молочной железы в Санкт-Петербурге. Недостаточный охват женского населения в первую очередь связан с отсутствием в программе обязательного медицинского страхования тарифа на проведение «второго мнения». Очевидным является тот факт, что внедрение МС в Санкт-Петербурге обратило внимание на проблему РМЖ как со стороны органов исполнительной власти, так и со стороны горожан в целом, что привело к увеличению выявления РМЖ на ранних стадиях.

Разработка прижизненного способа обнаружения микроструктурных особенностей рака молочной железы новыми методами: оптическая когерентная томография и многофотонная томография

Е. В. Губарькова¹, А. А. Советский¹, В. В. Елагин¹, В. В. Дуденкова¹, В. Ю. Зайцев¹, Л. А. Матвеев¹, А. Л. Матвеев¹, С. С. Кузнецов¹, Д. А. Воронцов¹, А. Ю. Воронцов¹, Е. В. Загайнова, Н. Д. Гладкова¹ и М. А. Сироткина¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН»; Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко

e-mail: kgybarkova@mail.ru

Внедрение инновационных высокоразрешающих неинвазивных методов диагностики в клиническую практику остается актуальной задачей современной медицины. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом рака среди женщин во всем мире. При диагностике РМЖ в последнее время большое внимание уделяют оценке различных биологических свойств опухолевых клеток и микроструктурных изменений опухолевой ткани. Важно отметить, что особое значение в прогрессировании рака (инвазии и метастазировании) придается параметрам стромы опухоли. Сложность РМЖ связана еще и с тем, что опухоль имеет широкую морфологическую гетерогенность, обусловленную состоянием микроструктуры паренхимы/стромы ткани, что может отражаться на оптических свойствах ткани опухоли. К перспективным прижизненным методам оптической визуализации опухоли, сопоставимым с гистологическими исследованиями, относятся скоростная оптическая когерентная томография (ОКТ) и высокоразрешающая многофотонная микроскопия/томография (МФТ) с высоким пространственным разрешением, превышающим современные методы диагностики. Недавние исследования показали потенциал развития высокоскоростной поляризационно-чувствительной ОКТ системы в визуализации ткани молочной железы человека *ex vivo*, показывая на основе содержания коллагена улучшенный контраст между нормальными и опухолевыми тканями. Применение эластографии на основе ОКТ для характеристики механических свойств тканей было продемонстрировано *in vivo* и предложено для визуализации опухоли мягких тканей, включая обнаружение РМЖ. Метод МФТ позволяет четко отличить нормальную ткань молочной железы от фиброаденомы и злокачественного новообразования, проследить изменения микроструктуры внеклеточного матрикса микроокружения опухоли, играющего важнейшую роль в инвазии и метастазировании РМЖ, определить границы опухоли.

Цель. Выявление микроструктурных особенностей гетерогенности РМЖ методом ОКТ по рассеивающим, поляризационным и упругим свойствам ткани в комбинации с методом высокоразрешающей МФТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием хирургических *ex vivo* образцов ткани молочной железы человека, которые включали различные гистологические типы РМЖ: инфильтрирующая/неинфильтрирующая дольковая и протоковая карцинома, фиброаденома и нормальная ткань. Все образцы были исследованы в течение 2 часов после хирургического удаления. В исследовании использовалась скоростная спектральная ОКТ (БиоМедТех, Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1 310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~ 15 мкм, разрешением по глубине ~ 10 мкм, глубиной сканирования ~ 1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой получения В-сканов 40 кадров/сек. Система способна к кросс-поляризации для визуализации состояния компонента соединительной ткани и фазочувствительной ОКТ-эластографии для визуализации упругих свойств ткани. Метод МФТ позволяет отследить различия соотношения и состояния стромального и клеточного компонента различных морфологических вариантов опухоли

РМЖ. Многофотонный томограф MPTflex™ (JenLab GmbH, Германия) оснащен перестраиваемым (710–920 нм) фемтосекундным титан-сапфировым лазером MaiTai® (Spectra Physics, США) и двумя детекторами для одновременной регистрации автофлуоресценции (410–660 нм) и сигнала генерации второй гармоники (ГВГ) (373–387 нм). Для визуализации была выбрана длина волны 750 нм, позволяющая возбуждать автофлуоресценцию клеток и волокон, а также ГВГ от коллагена. На каждом образце было исследовано по 2 зоны (зона опухоли и перифокальная зона) с полями зрения — 130х130 мкм. Глубина получения изображений составляла до 200 мкм.

Результаты. Скоростная спектральная ОКТ способна по микроструктурным и упругим свойствам дифференцировать дольковый и протоковый РМЖ, фиброаденому и нормальную ткань. Полученные результаты сравнивались с морфологическими данными и иммуногистохимическим статусом пациента. Исследование методом МФТ позволило доказательно охарактеризовать степень изменения коллагеновых волокон по отношению к границе паренхимы и микроокружения опухоли, улучшая понимание и корреляцию наблюдаемых особенностей на кросс-поляризационных ОКТ изображениях. Поражения показали характерную для опухолевой ткани структуру с повышенной жесткостью, которая значительно отличается от здоровой ткани. В случае инвазивной протоковой карциномы кросс-поляризационные ОКТ изображения демонстрируют более гетерогенный высокий уровень ОКТ сигнала и более плотную структуру на эластографических картах по сравнению с дольковым РМЖ или фиброаденомой. Эти результаты показывают, что оценка изменений микроструктуры и упругих свойств ткани дает дополнительную информацию о гетерогенности РМЖ, которая важна для выбора тактики лечения.

Заключение. Спектральная ОКТ, визуализируя комбинацию рассеивающих, поляризационных и упругих свойств пространственной структурной организации ткани РМЖ, позволяет локально обнаружить гетерогенность опухоли по сравнению с нормальной тканью молочной железы. Применение МФТ позволяет выявить особенности пространственной организации клеточного и стромального компонента ткани различных морфологических типов РМЖ, а также определить границу опухоль-нормальная ткань.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых № МК-905.2017.7.

Влияние неоадьювантной химиотерапии на проявление гетерогенности циркулирующих стволовых опухолевых клеток при раке молочной железы

Е.В. Кайгородова^{1,2}, В.М. Перельмутер¹, Н.А. Тарабановская¹, Е.И. Симолина¹, Н.В. Чердынцева^{1,2,3}

Место работы: ¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ²ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ³Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет, г. Томск

e-mail: zlobinae@mail.ru

Актуальность. В настоящее время отмечен повышенный интерес к изучению молекулярно-биологических характеристик стволовых опухолевых клеток. Показано, что они обладают двумя важными особенностями — это способностью

к самообновлению и рефрактерностью к химио- и лучевой терапии. Целью настоящего исследования являлась оценка различных популяций циркулирующих стволовых опухолевых клеток в крови больных РМЖ при проведении неоадьювантной химиотерапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 27 больных с впервые диагностированным инвазивным раком молочной железы, T2-4N0-3M0, в возрасте от 32 до 50 лет, поступившие на лечение в НИИ онкологии, Томский НИМЦ, из которых 14 пациенткам была проведена неоадьювантная химиотерапия, 13 больных составили группу без НАХТ. Материалом для исследования служила венозная гепаринизированная кровь, взятая после биопсии, до и после каждого курса НАХТ на 3–7 сутки, а также до операции. На основе молекулярной панели маркеров к EpCam, CD45, CD44, CD24 и N-Cadherin определяли различные популяции циркулирующих стволовых опухолевых клеток методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате BDFACSCanto (США) с помощью программного обеспечения BD FACSDiva. Для этого венозную стабилизированную гепарином кровь пациентов инкубировали с мечеными различными флуорохромами моноклональными антителами к CD45 клон F10-89-4 (PE/Cy7) («Abcam», Великобритания), CD44 клон [IM7] (FITC) («Abcam», Великобритания), CD24 клон [SN3] (Phycoerythrin) («Abcam», Великобритания), EpCAM клон [VU-1D9] (PerCP/Cy5.5) («Abcam», Великобритания), N-Cadherin клон 8C11 (APC) («Biolegend», США). После чего эритроциты, находящиеся в образце, лизировали раствором BD FACS lysing solution и дважды отмывали CellWash буфером, затем к клеточному осадку добавляли 1 мл BD Flow. Все образцы хранились в темноте при 4°C и были проанализированы на проточном цитофлуориметре в течении часа. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1–Q3). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В результате проспективного исследования было выявлено, что статистически значимые изменения уровней различных популяций стволовых циркулирующих опухолевых клеток в крови больных РМЖ наблюдались после проведения 3 курса НАХТ. Так, после трех курсов НАХТ в крови больных отмечалось резкое увеличение числа стволовых опухолевых клеток с фенотипом CD44+CD24- CD45-EpCam- N-cadherin+ до 2,95 (1,25–13,28) клеток/мл по сравнению с уровнем данных клеток в крови после биопсии (0,16 (0,04–1,59) клеток/мл, $p=0,027$). При этом стволовые циркулирующие опухолевые клетки с фенотипом CD44+CD24- CD45-EpCam+N-cadherin+ имели тенденцию к снижению, их уровень в крови после НАХТ до операции был значимо ниже аналогичного показателя после биопсии и составил 0,01 (0,00–0,71) клеток/мл ($p=0,043$). Количество стволовых циркулирующих опухолевых клеток без признаков эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) EpCam+CD45-CD44+CD24-N-cadherin- значимо не изменялось при проведении НАХТ. Сравнительный анализ различных популяций стволовых циркулирующих опухолевых клеток в крови больных РМЖ до операции в группах с проведением НАХТ и без таковой показал, что уровень стволовых циркулирующих опухолевых клеток с признаком глубокого EMT (CD44+CD24- CD45-EpCam-N-cadherin+) был значимо выше в группе с НАХТ и составил

3,19 (0,47—9,41) клеток/мл против 0,27 (0,00—1,03) клеток/мл в группе без проведения НАХТ ($p=0,046$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты говорят о том, что НАХТ способствует изменению фенотипа опухолевых клеток. После проведения курсов НАХТ в крови значительно увеличивается уровень стволовых циркулирующих опухолевых клеток с признаками эпителиально-мезенхимального перехода. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-15-10221.

Биопсия сигнальных (сторожевых) лимфоузлов до неoadъювантной системной терапии у пациентов с раком молочной железы с T2-4N0M0

В.Ф. Семизлазов¹, П.В. Криворотько¹, Е.К. Жильцова¹, Г.А. Дашян¹, К.Ю. Зернов¹, А.А. Бессонов¹, Е.А. Труфанова¹, Т.Т. Табагуа¹, О.А. Иванова¹, В.Г. Иванов¹, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, Р.М. Палтубе¹, Ж.В. Брянцева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, Л.П. Гуголаева¹
 Место работы: ¹НИИ онкологии им Н.Н. Петрова МЗ РФ
 e-mail: ziltsova@yandex.ru

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится открытое моноцентровое исследование «Биопсия сигнальных лимфатических узлов до начала неoadъювантной системной терапии». В 2016—2017 гг. в исследование включено 30 пациентов с раком молочной железы (T2-4N0M0). На амбулаторном этапе проводится обследование — маммография, УЗИ, МРТ молочных желез и регионарных лимфоузлов и ОФЭТКТ-КТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki67, HER2).

Перед началом неoadъювантной терапии выполняется биопсия сигнального лимфатического узла с помощью введения коллоидных радиофармпрепаратов (РФП). В исследовании проводится 4—6 циклов химиотерапии с оценкой эффекта после 2-го, 4-го и 6-го циклов (с использованием всех вышеуказанных методик) или через 2—4 месяца при проведении неoadъювантной гормонотерапии. Во время хирургического вмешательства выполняется подмышечная лимфодиссекция.

Результаты. Из 30 женщин с cN0 при биопсии сигнального л/у у 3 пациентов выявлены одиночные микрометастазы pN1 и у 27 пациентов — pN0. После завершения неoadъювантной терапии при отсутствии прогрессирования процесса выполнена полная аксилярная лимфодиссекция в группе pN0 (27 пациентов), не было выявлено метастатических пораженных л/у — ypN0. Из 3-х пациентов, у которых при биопсии сигнальных л/у в начале лечения была категория pN1, у 2-х подтвердилось ypN1, у 1 пациентки — ypN2.

Выводы. Биопсия сигнального л/у в категории cN0 до начала неoadъювантной системной терапии позволяет выявить категорию пациентов pN0, у 90% пациентов она сохраняется и после завершения неoadъювантной терапии.

При подтверждении статуса N0 всеми диагностическими методами возможно выполнение оперативного вмешательства только на первичном очаге без аксилярной лимфодиссекции.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности биопсии сигнальных лимфоузлов до начала неoadъювантной системной терапии у пациентов с cN0. Однако необходимо длительное наблюдение за пациентами с pN0 без подмышечной лимфодиссекции (после завершения первичного лечения) с целью оценить риск регионарного рецидива.

Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии

В.Ф. Семизлазов¹, П.В. Криворотько¹, Е.К. Жильцова¹, Г.А. Дашян¹, К.Ю. Зернов¹, А.А. Бессонов¹, Е.А. Труфанова¹, Т.Т. Табагуа¹, О.А. Иванова¹, В.Г. Иванов¹, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, Р.М. Палтубе¹, Ж.В. Брянцева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, Л.П. Гуголаева¹
 Место работы: ¹НИИ онкологии им Н.Н. Петрова МЗ РФ
 e-mail: ziltsova@yandex.ru

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится открытое моноцентровое исследование «Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии». На текущий момент в исследование включено 100 пациентов с местно-распространенным раком молочной железы (T1N1-3, T2N0-3, T3N0-3, T4N0-3).

На амбулаторном этапе проводится обследование — маммография, УЗИ молочных желез и ОФЭТКТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki67, HER2), пункционная биопсия аксилярных лимфатических узлов с цитологическим исследованием. В исследовании проводится 4—6 циклов химиотерапии с оценкой эффекта после 2-го цикла, 4-го цикла и 6-го цикла (с использованием всех вышеуказанных методик). Во время оперативного лечения выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов с их маркировкой и последующая аксилярная диссекция.

Результаты. 1. Группа ypN0 — 49 пациентов изначально, cN0 — 15, cN1 — 21, cN2-3 — 13. Сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 43 пациентов, у 2-х не было счета препарата. 1 сигнальный лимфатический узел был выявлен в 35 случаях, 2 л/у — у 6 пациентов и 3 л/у — у 2-х пациентов. 2. Группа ypN1 — 31 пациент изначально, cN0 — 2, cN1 — 20, cN2-3 — 9.

Сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 23 пациентов, у 2-х не было счета препарата. 1 сигнальный лимфатический узел был выявлен в 21 случае, 2 л/у — у 2 пациентов. 3. Группа ypN2-3 — 20 пациентов изначально, cN1 — 8, cN2 — 12. Сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 13 пациентов, у 5-х не было счета препарата. 1 сигнальный лимфатический узел был выявлен в 10 случаях, 2 л/у — у 4 пациентов.

Выводы. Оценка статуса аксилярных лимфатических узлов перед началом лечения, а особенно после неoadъювантной химиотерапии, перед оперативным лечением должна быть комплексной и состоять из клинического осмотра, УЗИ с эластографией, ОФЭТКТ и аспирационной биопсией.

В случаях, когда после НАХТ диагностируется ycN0, проведение биопсии сигнальных л/у не только возможно, но и показано, т.к. позволяет не выполнять аксилярную диссекцию и избежать послеоперационных осложнений — лимфостаз и парестезии. Если после НАХТ статус аксилярных л/у остается N1, N2, то выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов не целесообразно.

Биопсия сигнального лимфатического узла при раннем раке молочной железы в практике ГУЗ ОКОД г. Ульяновска

А.В. Суетин¹, В.В. Музяков¹, Э.Т. Рахматуллина¹, И.С. Панченко¹, А.А. Базюк¹, Е.В. Полякова¹
 Место работы: ¹ГУЗ ОКОД, г. Ульяновск
 e-mail: astrodoctor@yandex.ru

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) занимает устойчивые лидирующие позиции по онкозаболеваемости в Ульяновской

области и Российской Федерации (89,2 на 100 тыс. женского населения (2016 г.) и 84,8 на 100 тыс. женского населения (2015 г.) соответственно). Благодаря ранней диагностике и современным методам лечения смертность от этого заболевания неуклонно падает. В 2016 году смертность от РМЖ составила 30,7 на 100 тыс. женского населения, в Российской Федерации — 29,3 на 100 тыс. женского населения (2015 г.). С каждым днем среди нас становится все больше женщин (а иногда и мужчин), успешно перенесших эту болезнь и, можно сказать, победивших ее. А все ли хорошо у них с качеством жизни после перенесенного лечения? И дело здесь не только в косметических дефектах, которые достаточно успешно корректируются. Функциональные расстройства после радикального лечения снижают качество жизни у значительного, если не сказать подавляющего, числа пациентов. Контрактура плечевого сустава, парестезии, парезы и, конечно, лимфедема — это осложнения подмышечной лимфаденэктомии, выполняемой в рамках радикального лечения подавляющему числу больных РМЖ. В то же время метастазы в подмышечные лимфатические узлы при РМЖ, благодаря ранней диагностике, встречаются все реже и реже. Среди всех пациенток, прошедших радикальное лечение в ГУЗ ОКОД за последние 19 лет (с 1998 по 2016 годы), метастазов в подмышечных лимфоузлах не было выявлено практически в половине случаев (49,85%). Врачи постоянно находятся в поиске надежных способов предсказания наличия метастатического процесса в подмышечных лимфатических узлах, чтобы надежно выделить когорту больных, которым подмышечная лимфаденэктомия в полном объеме не показана. Биопсия так называемого «сигнального» лимфатического узла, как показала мировая практика, — одна из наиболее надежных, малоинвазивных методик, позволяющих достоверно выявить или исключить наличие метастазов РМЖ в подмышечных лимфатических узлах.

Материалы и методы. В ГУЗ ОКОД в 2016 году проходило освоение методики биопсии сигнального лимфатического узла при помощи радионуклидной диагностики. На процедуру направлялись пациентки с размерами первичного очага не более 3 см. Радиофармпрепарат «99м — Тс-Технефит» (РФП) в дозировке 200 МБк вводился за 1 сутки до операции перитуморально. Интратуморальное введение в большинстве случаев оказалось невозможным по причине высокой плотности опухолевой ткани. На следующие сутки все пациентки проходили исследование на ОФЭКТ, после чего оперировались. Во время операции выполнялась секторальная резекция молочной железы с удалением первичной опухоли и места введения РФП. При помощи портативного детектора гамма-излучения «Радикал» проводился поиск сигнального лимфатического узла в подмышечной области с выделением данного узла и 3–4 лимфатических узлов, находящихся в непосредственной близости от него. В дальнейшем всем больным выполнялась подмышечная лимфаденэктомия.

Результаты. Всего в 2016 году было выполнено 47 введения РФП. При помощи ОФЭКТ были выявлены сигнальные лимфатические узлы у 17 больных (36,2%). При помощи портативного детектора гамма-излучения интраоперационно были выявлены сигнальные л/у у 22 пациенток (47%). В первом полугодии 2016 года сигнальный лимфатический узел был выявлен в 7 случаях из 30 попыток (23,3%). Во втором полугодии после изменения методики введения РФП сигнальный лимфоузел был обнаружен в 15 случаях из 17 попыток (88,2%). В группе больных с выявленным сигнальным лимфоузлом в 12-ти случаях (54,5%) была выявлена IA стадия РМЖ, в 7-и (31,8%) случаях была выявлена

IIA стадия, в 2-х (9,1%) случаях — IIB стадия, IIIC стадия была выявлена в 1-м случае (4,5%).

В 7-ми случаях (31,8%) были обнаружены метастазы в сигнальном и околосигнальных лимфоузлах (4 случая (18,2%) поражения сигнального лимфоузла и 5 случаев (22,7%) поражения околосигнальных лимфоузлов). В 3-х случаях (13,6%) метастатическое поражение околосигнальных лимфатических узлов не сопровождалось наличием метастаза в сигнальном лимфатическом узле. В 3 случаях (13,6%) было выявлено поражение остальных лимфатических узлов. Случаев изолированного поражения остальных подмышечных лимфатических узлов, без поражения сигнального и (или) околосигнальных лимфоузлов, зафиксировано не было.

В 2017 году нами было продолжено совершенствование методики определения сигнального лимфатического узла. Опытным путем было установлено преимущество введения РФП непосредственно в день операции, за 2–3 часа до хирургического вмешательства. Это позволило не только значительно сократить дозировку вводимого РФП с 200 МБк до 30 МБк, но и увеличить частоту определения сигнальных лимфоузлов. С начала года до 25 июля 2017 года в маммологическом отделении ГУЗ ОКОД выполнено уже 45 попыток перитуморального введения РФП в день операции. Только в 2-х случаях (4,4%) сигнальные лимфоузлы не удалось выявить ни при помощи ОФЭКТ, ни при помощи портативного детектора. В остальных 43-х случаях (95,6%) сигнальный лимфатический узел уверенно дифференцировался портативным детектором гамма-излучения и успешно выделялся. При ОФЭКТ исследовании сигнальные лимфоузлы визуализировались только у 18 больных (41,9%).

Заключение. Таким образом, биопсия сигнального лимфатического узла — надежный и малоинвазивный метод определения метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных с операбельным РМЖ. Использование данной методики позволяет ограничивать объем подмышечной лимфаденэктомии практически у половины больных, подлежащих радикальному хирургическому лечению. Ограничение объема оперативного вмешательства в подмышечной области сулит не только более быстрое заживление, уменьшение длительности операции и уменьшение послеоперационного периода, но и снижение частоты возникновения нежелательных функциональных расстройств, что повышает качество жизни больных, перенесших радикальное лечение рака молочной железы.

Назначение неоадьювантной химиотерапии больным РМЖ в зависимости от наличия в опухоли клонов с амплификациями регионов локализации генов сомато-стволового перехода

М.К. Ибрагимова^{1, 2}, М.М. Цыганов^{1, 2}, И.В. Дерюшева¹, А.В. Дорошенко¹, Е.М. Слонимская^{1, 3}, Н.В. Литвяков^{1, 2}
Место работы: ¹НИИ онкологии Томский НИМЦ, г. Томск Россия; ²НИ Томский государственный университет, г. Томск, Россия; ³ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия
e-mail: imk1805@yandex.ru

Актуальность. Согласно результатам предыдущих исследований (Ибрагимова М.К. и др. // Биохимия, 2017, №4), было показано, что появление в опухоли молочной железы при проведении неоадьювантной химиотерапии (НХТ) новых клонов в регионах: 5p, 6p, 7q, 8q, 13q, 9p, 9q, 10p, 10q21.1, 16p, 19p, 18chr сопровождается 100% отдаленным метастазированием.

Цель. Определение прогностической и предиктивной значимости наличия в первичной опухоли молочной железы клонов с амплификациями в регионах: 5p, 6p, 7q, 8q, 13q, 9p, 9q, 10p, 10q21.1, 16p, 19p, 18chr и оценка экспрессии генов сомато-стволового перехода, локализованных в этих регионах.

Материалы и методы. Исследовали 80 парных опухолевых образцов до лечения и после НХТ, выделяли ДНК и РНК для исследований на микроматрице CytoScan HD Array (Affymetrix, USA) и qPCR. Было сформировано 3 группы пациентов. 1-я: больные, в опухоли которых определялось наличие любых 2-х амплификаций. Им назначалась персонализированная НХТ (в соответствии с патентом RU 2594251). Во 2-ю группу были включены пациенты, у которых изначально в опухоли не было амплификаций указанных регионов и лечение им начинали с оперативного этапа. Пациентам 3-й группы, также исходно имеющим 0—1 клон, лечение начинали с персонализированной НХТ. По основным клинико-морфологическим параметрам группы не различались.

Результаты. 78% (32/41) пациентов 1-й группы достигли полных (17%) или частичных регрессий (61%) после проведения НХТ, 2-летняя выживаемость в группе составила 93% (38/41). Во 2-й группе выживаемость составила 100% (11/11). В 3-й группе эффективность НХТ составила 89% (25/28), но при этом показатели выживаемости были статистически значимо ниже, чем в 1-й группе, — 75% ($p=0,045$). Следующим этапом работы было изучение экспрессии генов сомато-стволового перехода, локализованных в указанных регионах (5p15.33 TERT; 6p21.31 OCT3; 7q32.1 SMO; 8q24.21 MYC; 8q11.21 SNAI2; 9p21.2 MOB3B; 9q22.33 TGFBR1; 9q31.2 KLF4; 10p11.23 BMI1; 10p13 VIM; 13q12.2 FLT3; 16p11.2 LAT; 18q21.1 SMAD2; 19p13.3 LMNB2; 19p13.13 KLF1 и 19q13.2 TGFb11).

Было показано, что у больных без метастазов до лечения гиперэкспрессированы 5 генов, у больных с метастазами до лечения гиперэкспрессированы 7 генов. После проведения НХТ в остаточной резидуальной опухоли больных без гематогенных метастазов частота гиперэкспрессированных генов не меняется. У больных с метастазами после НАХТ гиперэкспрессированы 14 из 16 изученных генов.

Благодарность. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203.

Возможности миокардиальной цитопротекции триметазидином MB в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы

Ю.А. Васюк¹, В.В. Несветов¹, Е.Л. Школьник¹, Л.Д. Школьник¹, Г.В. Варлан¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ГБУЗ Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения г. Москвы
e-mail: mr.nesvetov@mail.ru

Актуальность. В последние годы отмечается значительное снижение смертности от онкологических заболеваний. Несмотря на высокую эффективность, применение ряда химиотерапевтических препаратов сопряжено с риском повреждения миокарда, вплоть до развития кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности. При этом профилактика повреждения миокарда наиболее эффективна

до появления клинических проявлений кардиомиопатии и значительного снижения сократимости левого желудочка.

Цель. Оценка эффективности триметазидина MB в профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациенток, больных раком молочной железы, которым предстояло пройти химиотерапевтическое лечение антрациклинами. У всех пациенток перед началом исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, выполнялось ЭКГ исследование, эхокардиография с оценкой глобальной продольной систолической деформации левого желудочка по его двухмерному изображению, проводились рутинные клинико-лабораторные исследования. У 22 пациенток (11 больных из основной и 11 пациенток из контрольной группы) проводился забор венозной крови для определения уровня маркеров повреждения (высокочувствительный Тропонин Т) и фиброза миокарда (ST2) до начала лечения антрациклинами и через 6 месяцев полихимиотерапии. Всем пациенткам была назначена комбинированная химиотерапия препаратами антрациклинового ряда в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом, после чего включенные в исследование пациентки случайным образом были рандомизированы на две группы. Пациенткам первой группы, в которую были включены 26 больных, дополнительно назначался триметазидин модифицированного высвобождения в суточной дозе 70 мг, контрольную группу составили 24 пациентки, получавшие только полихимиотерапию. Исходно сформированные группы достоверно не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям.

Средний возраст пациенток в группе триметазидина MB составил $49,6 \pm 5,1$ лет, в контрольной группе — $46,6 \pm 11,0$ лет. В группе триметазидина MB средняя масса тела была $73,8 \pm 14,5$, в контрольной группе $68,9 \pm 15,2$. В группе триметазидина MB у 18,0% была артериальная гипертензия, у 13,6% сахарный диабет 2 типа, у 13,6% заболевания почек, в контрольной группе артериальная гипертензия отмечена у 14,3% пациенток, сахарный диабет 2 типа у 12,5%, заболевания почек у 4,8%. Средняя доза доксорубина в группе триметазидина MB составила $397,8 \pm 127,1$ мг/м², циклофосфана $4835,0 \pm 815,2$ мг/м², фторурацила $4555,0 \pm 1089,45$ мг/м². В контрольной группе средняя доза доксорубина составила $403,1 \pm 119,7$, циклофосфана $4742,1 \pm 1181,0$, фторурацила $3976,9 \pm 1692,1$ мг/м².

Результаты. В обеих группах зафиксировано достоверное увеличение ЧСС в сравнении с исходными значениями на всех последующих визитах (с $64,1 \pm 9,516$ уд/мин до $70,0 \pm 14,9$ уд/мин в группе триметазидина, $p=0,005$ и с $63,1 \pm 4,8$ уд/мин до $70,4 \pm 8,1$ уд/мин в группе контроля, $p=0,001$). Обращало на себя внимание увеличение в обеих группах на фоне химиотерапии доли пациенток с жалобами на одышку (с 13,6% до 38,09% в группе триметазидина MB и с 4,8% до 23,80% в группе контроля) и отеки нижних конечностей (с 22,7% до 38,1% в группе триметазидина MB к 6 мес. наблюдения и с 23,8% до 38,1% в группе контроля). При анализе данных ЭхоКГ отмечался ряд особенностей.

Исходно группы незначительно, но достоверно отличались по диаметру левого предсердия: в группе контроля данный показатель был ниже в сравнении с группой триметазидина MB ($35,7 \pm 2,8$ см и $32,8 \pm 3,2$ см соответственно, $p=0,006$). Также незначительно меньше в контрольной группе были толщина задней стенки левого желудочка ($7,5 \pm 0,8$ мм и $6,8 \pm 0,7$ мм соответственно, $p=0,018$) и индекс относительной толщины ($0,31 \pm 0,03$ и $0,29 \pm 0,04$ соответственно,

$p=0,037$). На фоне шестимесячного наблюдения достоверных изменений стандартных эхокардиографических показателей в обеих группах отмечено не было.

В контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению линейного размера ЛП (с $32,8 \pm 3,2$ см до $34,1 \pm 4,4$ см к 6 мес. наблюдения), в то время как на фоне терапии триметазидином МВ размер ЛП оставался стабильным (с $35,7 \pm 2,8$ см до $35,6 \pm 3,6$ см к 6 мес. наблюдения), что привело к исчезновению достоверных различий с группой триметазидина МВ с третьего месяца наблюдения ($35,9 \pm 3,1$ см в группе триметазидина МВ и $33,7 \pm 4,1$ см в группе контроля). На фоне наблюдения сохранялись достоверные различия между группами по толщине задней стенки (через один месяц $7,8 \pm 0,9$ мм и $7,1 \pm 1,0$ мм, $p=0,015$ и через шесть месяцев $8,0 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 1,2$, $p=0,009$ соответственно в группе триметазидина МВ и в группе контроля).

В группе триметазидина МВ отмечались исходно несколько более высокие значения индекса ММЛЖ ($74,5 \pm 14,0$ мг/м² в группе триметазидина МВ и $67,6 \pm 13,1$ в группе контроля), в связи с чем небольшое повышение ИММЛЖ на фоне наблюдения в группе триметазидина МВ и снижение в контрольной группе привели к достоверным различиям между группами через шесть месяцев ($76,6 \pm 14,1$ мг/м² в группе триметазидина МВ и $66,8 \pm 13,8$ мг/м² в группе контроля, $p=0,02$). Все показатели при этом не выходили за пределы нормальных значений, а диапазон изменений находился в пределах ошибки метода. Для более детального выявления субклинической систолической дисфункции левого желудочка была проведена оценка глобальной продольной деформации левого желудочка.

В целом в группах триметазидина МВ и контроля наблюдалась тенденция к снижению глобальной продольной деформации ЛЖ на фоне шестимесячного наблюдения, однако она не достигала достоверного уровня (с $-20,6 \pm 1,6\%$ до $-19,7 \pm 0,9\%$ в группе триметазидина МВ и с $-20,5 \pm 1,3\%$ до $-20,1 \pm 1,4\%$ в группе контроля). Анализ динамики глобальной продольной систолической деформации ЛЖ при долгосрочном наблюдении (11 мес.) выявил достоверное снижение этого показателя только в контрольной группе (с $-20,5 \pm 1,3$ до $-19,7 \pm 1,5$, $p=0,05$), но не в группе триметазидина МВ (с $-20,6 \pm 1,6$ до $-19,9 \pm 1,6$). При изучении динамики биохимических показателей исходно группы достоверно не отличались между собой, однако через 6 месяцев после начала химиотерапевтического лечения в группе контроля отмечено достоверное увеличение высокочувствительного тропонина Т (с $3,82 \pm 1,17$ нг/мл до $7,45 \pm 3,8$ нг/мл, $p=0,008$).

При этом в группе триметазидина МВ наблюдалась лишь тенденция к повышению этого маркера повреждения миокарда (с $4,73 \pm 2,11$ нг/мл до $6,09 \pm 3,0$ нг/мл). При изучении маркера фиброза миокарда ST-2 в контрольной группе было отмечено его достоверное повышение (с $16,8 \pm 9,4$ нг/мл до $20,2 \pm 10,4$ нг/мл, $p=0,038$), в то время как в группе триметазидина МВ повышение уровня ST-2 было незначительным (с $14,6 \pm 4,2$ до $16,4 \pm 4,1$ нг/мл). Для оценки антиишемического действия триметазидина МВ проводился анализ изменения сегмента ST и зубца Т на фоне химиотерапевтического лечения. В контрольной группе ишемическая депрессия сегмента ST в покое как минимум в одном отведении отмечалась в 14,3% случаев.

На фоне химиотерапевтического лечения наблюдалось нарастание числа пациентов с ишемической депрессией сегмента ST до 21,1% к первому месяцу, 25% к третьему месяцу и 28,5% к шестому месяцу наблюдения. В группе триметазидина МВ исходная депрессия сегмента ST опре-

делялась в 13,6%, что сопоставимо с контрольной группой. Однако при назначении триметазидина МВ число пациентов с депрессией сегмента ST уменьшилось до 5% к первому месяцу ($p=0,043$) и 9,5% к третьему и шестому месяцу ($p=0,05$).

Заключение. Атиишемическая терапия триметазидином МВ на фоне химиотерапевтического лечения безопасна и сопровождается уменьшением числа больных с депрессией сегмента ST на ЭКГ, предотвращает снижение глобальной продольной деформации левого желудочка, повышение уровня высокочувствительного тропонина Т и маркера фиброза миокарда ST-2, что свидетельствует о миокардиальной цитопротекции, в то время как в группе сравнения наблюдается достоверная отрицательная динамика этих показателей.

Экспрессия гена BRCA1 в опухоли молочной железы: связь с эффектом неоадьювантной химиотерапии

М.М. Цыганов¹, И.В. Дерюшева¹, М.К. Ибрагимова¹, Е.М. Слонимская¹, Н.В. Литвяков¹

Место работы: ¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Ген BRCA1 расположен на длинном плече 17 хромосомы (17q21.31) и кодирует ядерный фосфобелок, который участвует в репарации ДНК в клетке и в регуляции клеточного цикла (PubMed; OMIM 113705). Это первый ген, для которого было определено явное участие в этиологии семейного рака молочной железы (РМЖ). Впервые герминальная мутация BRCA15382insC в 20-м экзоне была выявлена в 1994 году и показана ее сопряженность с высоким риском развития наследственного рака молочной железы и яичников. В более поздних исследованиях было установлено, что группы больных с наличием данной мутации особенно чувствительны к неоадьювантной химиотерапии (НХТ) с использованием препаратов платины и резистентны к таксанам. При этом современные исследования ограничены изучением лишь герминальных мутаций и очень мало работ, которые характеризуют различные соматические изменения гена BRCA1 в опухоли молочной железы и, в частности, экспрессию данного гена. Низкий уровень экспрессии гена (вследствие эпигенетической модификации, down-регуляции, действия микроРНК или других причин), также как и мутация, может приводить к недостаточности системы репарации, что может играть немаловажную роль в чувствительности опухоли к лечению. Таким образом, целью настоящей работы явилось изучение связи экспрессии гена BRCA1 в опухоли молочной железы с эффектом неоадьювантной химиотерапии при разных схемах лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 86 больных РМЖ IIA–IIIB стадии с морфологически верифицированным диагнозом в возрасте 22–68 лет. Все больные получали 2–4 курса неоадьювантной химиотерапии по схемам FAC, CAX, CMX, CP, AP и монотерапии таксотером. Далее проводилась операция, затем больным проводили 2 курса адьювантной химиотерапии по схеме FAC, а лучевая терапия и/или гормональное лечение назначались по показаниям. В качестве исследуемого материала были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ, и операционные образцы после НХТ. Тотальную РНК выделяли из 86 парных образцов до лечения и операционных образцов после НХТ. Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофото-

метре NanoDrop-2 000 (Thermo Scientific, USA). Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Уровень экспрессии гена BRCA1 (PubMed NM_007294.3) оценивали при помощи RT-qPCR с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan. Относительная экспрессия МЛУ была оценена с помощью метода Pfaffl. В качестве гена-рефери использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase).

Статистические методы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера.

Результаты. Среднее значение экспрессии данного гена до лечения составило $0,85 \pm 0,1$ в операционном материале после НХТ — $0,65 \pm 0,08$. Далее было установлено, что экспрессия изучаемого гена слабо коррелирует с основными клинико-морфологическими параметрами. Статистически значимые различия были показаны лишь для менструального статуса и молекулярного подтипа РМЖ. Затем мы оценили ассоциацию уровня экспрессии гена BRCA1 в опухоли до лечения с эффектом НХТ в общей группе и при различных схемах лечения.

В результате было показано, что статистически достоверные различия между группой с наличием объективного ответа и группой с отсутствием ответа на НХТ характерны для общей группы больных ($p=0,01$) и для пациентов, пролеченных доцетакселом в монорежиме ($p=0,05$). В обоих случаях уровень экспрессии исследуемого гена выше в группе пациентов с объективным ответом на химиотерапию ($0,99 \pm 0,12$ против $0,69 \pm 0,19$ в общей группе; $1,36 \pm 0,33$ против $0,41 \pm 0,15$ в группе доцетаксела). Полученный результат для таксанов можно объяснить тем, что индукция экспрессии гена BRCA1 после воздействия таксотера приводит к активации контрольной точки митоза (т.е. остановке деления клетки) и последующей клеточной гибели. При этом дефицит продукта гена BRCA1, наоборот, приводит к тому, что апоптоз опухолевых клеток под действием таксанов не индуцируется.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования была показана связь экспрессии гена BRCA1 в опухоли молочной железы с эффективностью неoadъювантной химиотерапии. На основании полученных данных можно полагать, что экспрессия гена BRCA1 может также являться маркером эффективности неoadъювантной химиотерапии, но это требует дальнейшего изучения.

Исследование роли транскрипционного фактора Snail в устойчивости клеток рака молочной железы к гипоксии

М.А. Ястребова¹, А.И. Хамидуллина.¹ А.М. Щербаков², В.В. Татарский²

Место работы: ¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия; ²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: RitaYastrebova2009@gmail.com

Значительная часть клеточной реакции на длительную гипоксию связана со стимуляцией процессов эпителиально-мезен-

химального перехода (ЭМП). Транскрипционные факторы семейства Snail наиболее исследованы в качестве стимуляторов ЭМП, а также способствуют развитию опухолевой прогрессии, миграции и инвазии опухолевых клеток.

Цель. Определить роль транскрипционного фактора Snail в устойчивости рака молочной железы (РМЖ) к гипоксии.

Материалы и методы. Клетки РМЖ линий MCF7, MDA-MB-231 и трансформированные SV40 клетки HBL-100 культивировали в среде DMEM с 10% телячьей эмбриональной сывороткой. Для моделирования условий гипоксии клетки инкубировали в атмосфере с содержанием 1% O₂. Анализ транскрипционной активности Snail выполняли с помощью ген-репортерного анализа.

Результаты. Ингибирование транскрипционного фактора Snail приводит к увеличению чувствительности РМЖ к гипоксии. Под действием гипоксии в клетках РМЖ (MCF7, HBL-100) происходит перераспределение Е-кадгерина по цитоплазме, а β-катенин и Snail активируются и транслируются в ядро. Помимо этого Snail оказывает влияние на клеточный цикл культур РМЖ, вызывая задержку в S фазе клеточного цикла. С помощью ген-репортерного анализа показано, что трансдукция Snail в клетки MCF-7 приводит к значительной репрессии промоторного региона гена Е-кадгерина. На трансдуцированных клеточных линиях РМЖ (MCF7, MDA-MB-231) установлено, что увеличение экспрессии белка Snail приводит к гиперэкспрессии маркера мезенхимных клеток (N-кадгерин) в клетках MDA-MB-231, а также к снижению уровня эпителиального маркера (Е-кадгерина) в клеточной культуре MCF7. Продолжается исследование соединения GN25 как специфического разобщителя связи между Snail и опухолевым супрессором p53. Показано, что данное вещество в норме оказывает больший цитотоксический эффект, чем в гипоксии. Разобщение Snail и p53 вызывает апоптоз, активацию Snail и нарушение экспрессии Е-кадгерина.

Заключение. Направленное ингибирование Snail-ассоциированных сигнальных путей может быть рассмотрено как возможный подход к регуляции роста опухолей с гипоксическими регионами. Разобщение Snail и p53 приводит к нарушению межклеточных контактов и p53-зависимому апоптозу в клетках РМЖ. В дальнейшем планируется изучить влияние Snail-ассоциированных сигнальных каскадов в РМЖ на устойчивость к гипоксии и роль химических ингибиторов для преодоления данной устойчивости. Гранты РФФИ № 16-04-00347 и № 15-04-02172.

Прогностические факторы, влияющие на выживаемость при лечении мелкоклеточного рака легкого

Н.Г. Бахмутский¹, В.А. Порханов¹, В.Н. Бодня¹, Р.П. Ширяев²

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет; ²ГБУЗ КОД №1 Краснодарского края, г. Краснодар

e-mail: bachnik@mail.ru

Цель. Выяснить роль прогностических факторов при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) и их влияние на прогрессирование болезни и выживаемость пациентов.

Материалы и методы. Согласно наиболее приемлемой классификации МРЛ в исследовании больных разделили на две группы — пациенты с локальной и распространенной стадиями заболевания. Все больные имели гистологическое или цитологическое подтверждение МРЛ.

Для локальной стадии МРЛ изучили клиническое течение болезни у 90 пациентов после прохождения первой линии химиотерапии в клинике. Критерии включения пациентов в исследование для локальной стадии были следующими: возраст старше 20 лет; performance status 0–2 в начале терапии первой линии; пациенты с подведенной дозой ≥ 40 Гр на грудную клетку и прошедшие курс химиотерапии первой линии. Также ретроспективно анализировали результаты лечения 196 пациентов с распространенной стадией МРЛ, которым проводили системную химиотерапию. В этой группе больных для изучения были отобраны как прогностические факторы — максимальный размер первичной опухоли, число метастазов и лабораторные данные, включая уровни альбумина, ЛДГ, натрия, РЭА, НСЕ. Ответы пациентов на лечение обычно оценивали после 2–4 курсов химиотерапии. Рецидив подтверждали данными КТ и МРТ. Общую выживаемость определяли как время от начала химиотерапии первой линии до смерти. Средний размер первичной опухоли для больных с распространенной стадией был равен 5,4 см. 76 пациентов имели плевральную диссеминацию и у 8 диагностировали метастазы в головной мозг. У 84 пациентов имелось распространение опухоли на отдаленные органы, а у 112 регистрировали множественные метастазы (2–5 локализаций), исключая прикорневые, медиастинальные и надключичные лимфоузлы.

Результаты. Для локальной стадии МРЛ, поскольку общая выживаемость сильнее коррелировала с пострецидивной выживаемостью ($p < 0,05$), чем с безрецидивной выживаемостью ($p < 0,05$), мы оценили значимость потенциальных прогностических факторов для пострецидивной выживаемости. Мультифакторный анализ показал, что только ответ на лечение препаратами второй линии (без прогрессии или с прогрессией), наличие отдаленных метастазов при рецидиве (имеются или нет) и количество курсов терапии первой линии являются показательно значимыми прогностическими факторами для пострецидивной выживаемости. Используя эти три прогностических фактора при построении кривых Каплана-Мейера для пострецидивной выживаемости, мы отметили, что общая выживаемость в ответ на лечение препаратами второй линии (без прогрессии или с прогрессией), наличие отдаленных метастазов при рецидиве (имеются или нет) и количество дополнительных курсов терапии первой линии (< 2 или ≥ 2) значительно отличаются (log-rank test, $p < 0,05$). В частности, медиана пострецидивной выживаемости у пациентов, не имеющих прогрессии заболевания (16,9 месяцев), была значительно больше, чем у пациентов с прогрессией (7,0 месяцев, $p < 0,05$), средняя пострецидивная выживаемость у пациентов без отдаленных метастазов (17,6 месяцев) была значительно больше, чем у пациентов, имеющих отдаленные метастазы (8,5 месяцев, $p < 0,05$). Кроме того, медиана пострецидивной выживаемости пациентов, получивших два или более курсов химиотерапии первой линии (16,3 месяцев), была значительно больше, чем у пациентов, которые получили менее двух дополнительных курсов терапии первой линии. В группе пациентов с распространенной стадией МРЛ 114 пациентов (58%) были пролечены комбинированной химиотерапией с включением препаратов платины и 82 пациента — монокимиотерапией паклитаксолом (42%). 145 больных (74%) получили три и больше циклов химиотерапии первой линии и 127 (65%) пациентов получили курс и более второй линии химиотерапии после рецидива. Общее число ответов составило 52% (102/196),

и медиана безрецидивного выживания была равна 5,4 месяцам. У 55 пациентов (28%) зарегистрирован рецидив через три месяца после лечения. Общая выживаемость составила 8,9 месяцев, 19,4 месяца — для чувствительной к химиотерапии группы и 6,9 — для рефрактерной. Выявлено, что общая выживаемость была значительно короче у больных с большими опухолями (медиана выживаемости 8,7 месяцев при > 3 см и 18,9 месяцев при ≤ 3 см, $p < 0,02$) и с множественными метастазами (медиана выживаемости 7,2 месяцев для нескольких метастазов и 13,0 месяцев для единичных метастазов, $p = 0,015$). Безрецидивная выживаемость короче у пациентов с большими опухолями (4,8 месяца при > 3 см и 6,5 месяцев при ≤ 3 см, $p = 0,043$), у пациентов с множественными метастазами меньше безрецидивная выживаемость, чем с единичным метастазом (4,8 и 5,4 месяцев соответственно). На общую и безрецидивную выживаемость при распространенной стадии также влияли: возраст, пол, performance status, уровни ЛДГ, натрия.

Выводы. Таким образом, при локальной стадии МРЛ общая выживаемость сильнее коррелирует с пострецидивной выживаемостью, чем с безрецидивной. Последующее лечение имеет большее влияние на общую выживаемость, чем терапия первой линии. Поэтому при локальной стадии МРЛ на основании клинических исследований должны учитываться прогностические факторы, которые могут повлиять на пострецидивную выживаемость, чтобы улучшить общую. При распространенной стадии прогностическими факторами, влияющими на прогрессирование заболевания и выживаемости, являются: максимальный размер первичной опухоли, число метастазов, возраст, пол, performance status и лабораторные данные — уровни ЛДГ, натрия.

Взаимосвязь амплификации гена HER2/NEU и реаранжировки EML4-ALK с некоторыми клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого 1–2 стадии

А. С. Близнюк¹, А. М. Авдалян¹, А. Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

e-mail: sashulka_bliznuk@mail.ru

Цель. На сегодняшний день среди немелкоклеточного рака легкого отмечается увеличение частоты аденокарциномы (Ак) легкого по отношению к плоскоклеточному раку. Также в Ак найдены специфические генетические изменения, определяющие назначение таргетной терапии. Одним из таких факторов является реаранжировка гена ALK, которая происходит в основном за счет парацентрической инверсии гена EML4, что приводит к присоединению 2–20 экзона EML4 к 20 экзону ALK EML4-ALK, и которая при аденокарциноме выявляется от 1,4% до 11,2%. Кроме того, фактором, влияющим на прогноз и выбор терапии, является онкоген Her2 (erbB2), продуктом которого является трансмембранный белок Her2 (erbB2) — рецептор с тирозинкиназной активностью к эпидермальному фактору роста. Амплификация гена Her2 — частое событие в инвазивном раке молочной железы, в противоположность этому частота амплификации гена Her2 при аденокарциноме легкого оценивается крайне вариабельно — от 2 до 38%. Анализ существующей литературы показал противоречивый характер связи изменений в генах ALK и Her2 с выживаемостью больных аденокарциномой легкого. Таким образом, целью исследования стало

определение статуса гена ALK (мутация) и Her2 (амплификация) во взаимосвязи с выживаемостью при аденокарциноме легкого 1–2 стадии.

Материалы и методы. Исследованы 98 операционных случаев аденокарциномы легкого 1–2 стадии за 2007–2016 гг. (случаи с M1 и множественными опухолями исключены из исследования). Из них 20 случаев было с мутацией ALK. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра: T1 — 30 (31%), T2 — 68 (69%); N0 — 74 (76%), N1 — 24 (24%); стадия 1 — 30 (30,6%), стадия 2 — 68 (69,4%). Методом иммуногистохимии определяли белок мутированного гена ALK (клон D5F3, Ventana), белок Her2 (клон 4B5, Ventana), а также статус гена Her2 методом SISH (Ventana). Просчет полученных результатов вели согласно рекомендациям производителей и действующим руководствам. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 8.0. Выживаемость оценивали методом Каплан-Майера, проводили многофакторный анализ Кокса.

Результаты. В целом при Ак легкого мутация ALK встречалась в 4,5%, преимущественно в Ак ацинарного строения. При Ак положительный Her2 статус определен в 16 (20%) случаях. В нашем исследовании все случаи с амплификацией гена Her2 были 1 стадии, с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах и с преимущественно ацинарным или солидным типом строения. В случаях с мутацией ALK опухоли были 2 стадии, а метастазы в лимфоузлах выявлялись в 8 случаях из 19. Во всех случаях Ак с положительной экспрессией белка ALK отмечалось отсутствие амплификации гена Her2. Выживаемость (общая безрецидивная) больных Ак 1–2 стадии за 3-, 5- и 9-летний период после операции составила соответственно $50,7 \pm 5,4\%$, $39,1 \pm 5,3\%$ и $33,6 \pm 5,2\%$. В зависимости от показателя N 3-, 5- и 9-летняя выживаемость составили: $29,8 \pm 6,2\%$, $16,6 \pm 7,4\%$ и $8,3 \pm 5,6\%$ соотв., при наличии метастазов в лимфоузлах и $67,4 \pm 4,5\%$, $42,7 \pm 5,8\%$ и $40,9 \pm 9,4\%$ при показателе N0 ($\chi^2=9,7$, $p=0,001$). При наличии мутации ALK 3-летняя выживаемость составила $24,9 \pm 9,4$, а до 5- и 9 лет не дожил ни один из больных. При отсутствии мутации 3-, 5- и 9-летняя выживаемость были значимо выше и составили соответственно $53,7 \pm 6,7$, $40,6 \pm 8,3$ и $37,4 \pm 9,8$ ($\chi^2=7,7$, $p=0,005$). При наличии амплификации гена Her2 выживаемость больных Ак была ниже по сравнению со случаями с отсутствием амплификации: $42,9 \pm 5,7$, $28,6 \pm 9,7$ и $63,1 \pm 4,7$, $45,5 \pm 8,4$, $38,9 \pm 7,6$ для 3, 5 и 9-летней выживаемости соответственно ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$). Мутация гена ALK и амплификация Her2 не коррелировали с наличием метастазов в бронхопульмональных лимфоузлах. При проведении многофакторного регрессионного анализа параметр N стал ведущим критерием прогноза ($\chi^2=9,7$). Мутация гена ALK была также относительно высокая и стала вторым критерием с показателем $\chi^2=7,7$. Амплификация Her2 была высокая, но относительно ниже ведущих критериев ($\chi^2=5,3$).

Выводы. 1. Ведущим независимым клинко-морфологическим критерием выживаемости при Ак легкого 1-2 клинических стадий является показатель N. 2. Выживаемость больных Ак была значимо ниже при мутации гена ALK и при амплификации гена Her2, хотя эти факторы не являются независимыми.

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Актуальность вопроса. В последнее десятилетие одна из ведущих позиций в развитии и прогрессировании плоскоклеточного рака головы и шеи принадлежит иммунной системе, поскольку и в этой форме солидных опухолей обнаружены различные механизмы иммунного уклонения опухоли. Определение частоты выявляемости и прогностической ценности PD-1/PD-L1 у больных раком головы и шеи может помочь в разработке новых методов и подходов к лечению этой когорты пациентов.

Цель. Изучение экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а также влияние уровня экспрессии на общую выживаемость пациентов рассматриваемой когорты.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 60 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, 37 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 42 до 82 лет, медиана возраста составила 59 лет. Во всех случаях проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 клоном BCDx1020 (Биокад).

Результаты. Уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках варьировал от 0% до 70%, а уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках — от 0 до 15%. У большинства пациентов — 24 (43,64%) — рассматриваемой когорты экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках отсутствовала; у 9 пациентов (16,36%) уровень экспрессии составил от 1 до 4%, у 17 (30,91%) — от 5 до 50%, и у 5 пациентов (9,1%) — более 50%. Анализ уровня экспрессии PD-L1 в иммунных клетках выявил, что у 7 пациентов (12,73%) экспрессия PD-L1 отсутствовала, у 30 пациентов (54,55%) она варьировала от 1 до 4%, у 13 (23,64%) — от 5 до 9%, и у 5 (9,10%) экспрессия была более 10%. Причем следует заметить, что те пациенты (5 человек), у которых выявлена высокая экспрессия PD-L1 в опухоли, имели низкий (1–4%) уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках или этот показатель вообще не определялся. Медиана общей выживаемости у пациентов, опухоль которых не экспрессировала PD-L1, составила 17 месяцев (95% ДИ от 8 до 185 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов с низким (1–4%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли составила 9 месяцев (95% ДИ от 2 до 36 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов со средним (5–50%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли составила 13 месяцев (95% ДИ от 7,5 до 19 месяцев). Полученные результаты не позволяют говорить о достоверной разности общей выживаемости у этих пациентов. А вот медиана общей выживаемости у 5 пациентов, опухоль которых экспрессировала PD-L1 >50%, до настоящего момента еще не достигнута и в среднем составляет пока 55 ($\sigma=14,722$) месяцев (95% ДИ от 26 до 84 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов, иммунные клетки которых не экспрессировали PD-L1, составила 12 месяцев (95% ДИ от 4 до 185 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов с низким (1–4%) уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках составила 13 месяцев (95% ДИ от 7,5 до 34,5 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов со средним (5–9%) уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках составила 15 месяцев (95% ДИ от 9 до 15 месяцев). Медиана общей выживаемости у 5 пациентов, иммунные клетки которых экспрессировали PD-L1

Экспрессия PD-L1 в клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

С.И. Кутукова¹, Н.П. Беляя¹, Г.А. Раскин², Г.М. Манихас¹, Ю.В. Иваськова¹

≥10%, составила 17 месяцев (95% ДИ от 3 до 36 месяцев). Полученные результаты не позволяют говорить о достоверной разности общей выживаемости, однако прослеживается тенденция к ее повышению с возрастанием экспрессии PD-L1 в иммунных клетках.

Заключение. Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы. Определение уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках пациентов с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки полости рта показал, что эти опухоли являются весьма гетерогенными по данному признаку, а проведенный анализ выживаемости позволил выявить прогностическую ценность определения количественного уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках.

Сравнительная оценка 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 131И-СВТ в выявлении прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы

Т.М. Гелиашвили¹, А.В. Важенин¹, Е.Б. Васильева¹, Н.Г. Афанасьева¹

Место работы: ¹Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины

e-mail: geliashvili_tata@mail.ru

Цель. Сравнить эффективность совмещенной 18-ФДГ позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (18ФДГ-ПЭТ/КТ) и скинтиграфии всего тела с йод-131 (131И-СВТ) в определении распространенности опухолевого процесса при подозрении на прогрессирование дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 75 больных (19 мужчин, 56 женщин) с ДРЩЖ, которым проведено 111 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 111 131И-СВТ. Результат расценивался как истинно-положительный при получении гистологической верификации очагов или подтверждении на последующих контрольных обследованиях, включая УЗИ, КТ, МРТ, 18ФДГ-ПЭТ/КТ или 131И-СВТ. Если истинно-позитивные очаги были позитивными только по 18ФДГ-ПЭТ/КТ и негативными по 131И-СВТ, считалось, что у этих больных обнаружены дополнительные позитивные очаги на 18ФДГ-ПЭТ/КТ. Более того, если локализация истинно-позитивных очагов на 18ФДГ-ПЭТ/КТ не совпадала с локализацией позитивных очагов на 131И-СВТ, также считалось, что больные имеют дополнительные позитивные очаги по ПЭТ/КТ. Если же локализация истинно-позитивных очагов на 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 131И-СВТ совпадала, то очаги рассматривались позитивными как по 18ФДГ-ПЭТ/КТ, так и по 131И-СВТ, но в таком случае считалось, что у больного не обнаружено дополнительных 18ФДГ-ПЭТ/КТ-очагов.

Результаты. Суммарно проанализированы 111 сканов 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 111 сканов 131И-СВТ. В выявлении loco-регионарного рецидива чувствительность, специфичность и точность для 18ФДГ-ПЭТ/КТ составили 93%, 91% и 92%; для 131И-СВТ — 42%, 93% и 68%. В выявлении отдаленного метастазирования чувствительность, специфичность и точность для 18ФДГ-ПЭТ/КТ составили 84,5%, 100% и 92%; для 131И-СВТ — 62%, 100% и 80%. Дополнительные ПЭТ/КТ-очаги выявлены по 52 (47%) исследованиям: отдаленные метастазы по 25 (22,5%), loco-регионарный рецидив по 34 (30,6%). Очагов, визуализируемых и по ПЭТ/КТ, и по СВТ, выявлено по 51 (46%) скану. По 25 (22,5%) 131И-СВТ выявлены очаги, негативные по 18ФДГ-ПЭТ/КТ, среди которых преобладали остаточная ткань щитовидной

железы (17/111, 15,3%) и метастазы в легкие — 5/111 (4,5%).

Выводы. Больше метастатических очагов было выявлено по 18ФДГ-ПЭТ/КТ, чем по 131И-СВТ, как локального, так и отдаленного метастазирования. При схожей специфичности 18ФДГ-ПЭТ/КТ по чувствительности и точности превосходит 131И-СВТ в отношении распространенности процесса при подозрении на прогрессирование ДРЩЖ.

Роль ультразвуковых методов исследования в диагностике и планировании лечения злокачественных новообразований языка и дна полости рта

В.А. Соловьев¹, Л.А. Митина¹, С.А. Степанов¹, В.В. Ратушная¹, А.П. Поляков¹, М.В. Ратушный¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: sovasilij@yandex.ru

Введение. Тактика хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением слизистых языка и дна полости рта в большей степени зависит от толщины (глубины инвазии). Не менее важным фактором, влияющим на план хирургического лечения, является распространенность (вовлечение анатомически важных структур). Чем больше глубина инвазии опухоли и/или распространенность, тем больше вероятность метастазирования. В зависимости от данных фактов планируется объем операции на первичной опухоли и объем лимфаденэктомии.

Цель. Проведение предоперационного УЗИ первичного опухолевого очага, оценка его распространенности, оценка регионарных л/у с верификацией.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен опыт УЗ-исследования опухолей слизистых языка и дна полости рта у 108 пациентов (с опухолью языка — 63 (58,3%) и с опухолью дна полости рта — у 45 (41,7%) пациентов), которым было проведено другие методы лучевой диагностики (КТ или МРТ) и оперативное вмешательство. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате ультразвуковой диагностики LOGIQ 9 «GE», укомплектованном мультисекторным линейным датчиком GE 9L с частотой сканирования 3—10MHz, линейным широкополосным мультисекторным датчиком GE M12-L с активной матричной решеткой и частотой сканирования 4,9—14MHz, конвексным широкополосным мультисекторным датчиком GE 4C с активной матричной решеткой и частотой сканирования 1,4—5MHz, микроконвексным широкополосным внутривидеолостным мультисекторным датчиком GE E8C с частотой сканирования 4—11MHz.

Результаты. Исследование показало, что УЗИ позволяют визуализировать опухоль языка размерами ≥ 3 мм для подвижной части и ≥ 13 мм для корня, а опухоль дна полости рта — размерами ≥ 5 мм. Данная методика лучевой диагностики позволила оценить вовлеченность в опухолевый процесс — язычную артерию и ее ветви (чувствительность — 93,7%, специфичности — 98,6%, точность — 96,7%) и срединную линию (во всех случаях).

Выводы. Ультразвуковая диагностика позволяет визуализировать опухолевые изменения языка в передней и средней трети размерами более 3 мм, в области корня языка размерами от 13 мм. Опухолевые изменения дна

полости рта визуализировались при их размерах более 7 мм. УЗД позволяет оценить вовлеченность анатомически важных структур в опухолевый процесс наравне с КТ и МРТ.

Некоторые биомолекулярные критерии в прогнозе папиллярного рака щитовидной железы

И.А. Акимович¹, А.А. Меружанович¹, С.Ю. Бахарева², Д.В. Ракуть², А.Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул

e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Цель. Определение возможности отбора пациентов с ПРЩЖ на группы прогноза в зависимости от статуса BRAF V600E и экспрессии Ki-67.

Материалы и методы. Исследована операционная ткань ПРЩЖ от 89 пациентов. Мутация p. Val600Glu (V600E) 15 экзона гена BRAF определялась набором BRAF — V600E «Биолинк». ИГХ исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, «ДАКО»). Анализ выживаемости оценивали актуальным методом Каплана-Мейера, многофакторный анализ проводили по Коксу с определением ряда статистических предикторов для многофакторных и моновариантных систем просчета с уровнем безошибочного суждения 95% для непараметрических систем анализа.

Результаты. Исследование показало, что BRAF V600E не является независимым прогностическим критерием. В связи с отсутствием в нашем исследовании статистически достоверных различий между статусом BRAF V600E и 10-летней выживаемостью, а также наличием статистически достоверной разницы выживаемости по Каплан-Мейеру в зависимости от индекса Ki-67, было принято решение исследовать выживаемость в зависимости от коэкспрессии Ki-67 и статуса BRAF V600E. Для этого все пациенты были разделены на 4 группы: I группа без мутации и с индексом Ki-67 ниже среднего уровня 6,3%, II группа с отсутствием мутации и Ki-67 > 6,3%, III группа с наличием мутации и Ki-67 < 6,3%; IV группа с мутацией и Ki-67 > 6,3%. Ведущим параметром прогноза выживаемости в этих группах оказался высокий уровень экспрессии (Ki-67 > 6,3%). Учитывая этот факт, мы решили объединить II и IV группы и сформировать 3 группы прогноза выживаемости в зависимости от молекулярных характеристик. В I группе прогноза (без мутации и Ki-67 < 6,3%) 10-летняя выживаемость составила 100%. Во II группе прогноза (с мутацией и Ki-67 < 6,3%) выживаемость составила 76,4%. Результат исследования выживаемости в группе с Ki-67 > 6,3% вне зависимости от статуса мутации BRAF V600E составил 36,8% (Log-Rank Test для всех 3-х групп p=0,001).

Заключение. Исследование позволило выделить биомолекулярные прогностические типы ПРЩЖ, связанные с индексом Ki-67 и мутацией BRAF V600E. Группа пациентов с отсутствием мутации и Ki-67 < 6,3% имеет самый оптимистичный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 100%. Пациентов с ПРЩЖ, имеющих экспрессию Ki-67 < 6,3% и наличие мутации, можно отнести к промежуточной группе прогноза с 10-летней выживаемостью, составляющей 76%. Напротив, группа пациентов с Ki-67 > 6,3%, вне зависимости от статуса BRAF V600E, имеет крайне неблагоприятный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 37%.

Химиогормонотерапия у больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Оценка эффективности адъювантного и неoadъювантного режимов лекарственного лечения

Л.В. Болотина¹, Б.Я. Алексеев¹, Н.В. Харченко¹, К.М. Ньюшко¹, А.А. Пайчадзе¹, Т.В. Устинова¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МР,

e-mail: t.v.rafejenko@gmail.com

Введение. На сегодняшний день взгляд на проблему лечения рака предстательной железы (РПЖ) с наличием метастазов в лимфатических узлах и олигометастазов в костях скелета изменился в сторону применения агрессивного мультимодального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия. Назначение ранней химиогормонотерапии (ХГТ) представляется крайне актуальным направлением и требует дальнейшего исследования.

Цель. Оценка переносимости и эффективности ХГТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования заболевания.

Материалы и методы. За год наблюдения в исследование включено 30 больных РПЖ высокого риска прогрессирования (Т3aN+, Т3aN+M1) в возрасте 47—72 лет. На старте всем больным выполнялись КТ органов грудной и брюшной полостей, МРТ малого таза, определялся уровень ПСА. Адъювантная (АХГТ) (n=17) и неoadъювантная (НАХГТ) (n=13) ХГТ проводилась каждые 3 нед. в режиме: доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1 день 21-дневного цикла на фоне преднизолона 10 мг/сутки. Гормональная терапия включала АЛПРГ. Длительность лечения составила 6 мес. с контрольным обследованием после 3 и 6 циклов. Всего проведено 137 курсов ХГТ. Восемнадцать пациентов на момент наблюдения завершили весь объем лекарственного лечения. Четверем пациентам группы НАХГТ проведено хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией. При плановом морфологическом исследовании — лечебный патоморфоз 2 степени. За год наблюдения прогрессирование выявлено у одного пациента в срок 10 месяцев с момента комбинированного лечения (метастазы в кости). У семи пациентов группы АХГТ через 1 месяц после операции уровень ПСА составил >0,2 нг/мл.

Результаты. Основными проявлениями токсичности явились гематологическая (n=6) и гастроинтестинальная (диарея (n=3), стоматит (n=4)), но они не превышали степень I—II. С целью профилактики развития клинически значимых проявлений 1/2 больных получали КСФ уже с 3-го дня лечебного цикла. У двух пациентов была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20%. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях.

Выводы. Небольшое число наблюдений, а также период наблюдения (12 мес.) позволяют сделать только предварительное заключение о практическом применении АХГТ и НАХГТ как перспективном направлении в лечении РПЖ высокого риска прогрессирования.

Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов лапароскопической и экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии

П.В. Глыбочко¹, Ю.Г. Аляев¹, Е.В. Шпоть¹, Д.В. Чиненов¹, Я.Н. Чернов¹, М.В. Юрова¹

Место работы: ¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

e-mail: hi5melisa@gmail.com

Введение. «Золотым стандартом» хирургического лечения локализованного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия.

Цель. Сравнение функциональных и онкологических результатов проведения лапароскопической (ЛРПЭ) и экстрасперитонеоскопической (ЭРПЭ) радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты клиники урологии УКБ №2 Сеченовского Университета. Общий размер выборки составил 119 человек (54 — ЛРПЭ, 65 — ЭРПЭ). Группы характеризуются следующими параметрами: средний возраст (63,2 и 65,1 года соответственно), прохождение неoadъювантной (11,1% и 6,2%) и адъювантной (5,6% и 1,5%) терапии, выполнение лимфаденэктомии (31,5% и 21,5%) и нервосбережение (46,3% и 36,9%). Внутригрупповое деление выполнено исходя из суммы баллов по Глиссону — степень злокачественности опухоли до 7 баллов и от 7 баллов включительно. Оценка причин недержания мочи после операции проводилась с использованием рад- и дрип-тестов, состояние эректильной функции — по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5), для выявления рецидивов в качестве пограничного использовался уровень ПСА $\geq 0,2$ нг/мл. Все статистические расчеты выполнялись с помощью языка статистического программирования R версии v^{3.2.0}

Результаты. ЭРПЭ статистически значимо отличается в 1,4 раза меньшими временными затратами на выполнение операции, чем ЛРПЭ (160,5 (45,1) мин против 217,9 (58,5) мин ($p < 0,01$)). Средний объем кровопотери во время выполнения ЛРПЭ или ЭРПЭ одинаков (250 (200;500) мл против 300 (200;600) мл), ($p > 0,05$)), что отображает оператор-зависимость данного параметра. Удержание мочи сохраняется у большинства больных после проведения ЛРПЭ или ЭРПЭ (в группе ЛРПЭ: после удаления катетера — у 63,1% больных (41 чел.), в случае выполнения нейросберегающей ЛРПЭ — у 54,2% больных (13 чел.); в группе ЭРПЭ: после удаления катетера — у 66,7% больных (36 чел.), при нейросберегающей тактике — в 76% случаев (19 чел.)). Применение нейросберегающей техники при ЛРПЭ и при ЭРПЭ не привело к достоверному улучшению функциональных результатов ($p > 0,05$).

Выводы. Выбор методики РПЭ при лечении локализованного РПЖ не должен зависеть от стадии опухоли по Глиссону до операции. Эректильная функция сохраняется примерно у каждого десятого больного после выполнения ЛРПЭ или ЭРПЭ. В возрасте 70 лет и старше методикой выбора является ЭРПЭ, при которой континенция мочи лучше, чем при ЛРПЭ. Полученные данные сопоставимы с результатами лечения РПЖ в мировой практике.

Оптимизация динамического наблюдения у больных неинвазивным раком мочевого пузыря после комбинированного лечения

А.В. Мазаев², Э.В. Семенов^{1,2}, Е.В. Слепов², Р.А. Зуков^{1,2}

Место работы: ¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск; ²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск

e-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru

Цель. Оптимизировать алгоритм динамического наблюдения у больных неинвазивным раком мочевого пузыря (НРМП)

после комбинированного лечения с учетом клинко-морфологических параметров и показателей митотического цикла клеток осадка мочи.

Материалы и методы. В исследование включено 162 пациента с НРМП (Ta, Tis, T1), получавших лечение на базе КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». После проведения трансуретральной резекции (ТУР) всем больным проводилась внутривульварная химиотерапия митомином 40 мг внутривульварно, 1 раз в неделю, 6—8 недель. Наблюдение за пациентами после окончания комбинированного лечения осуществлялось в течение трех лет. На основании результатов динамического наблюдения больные НРМП были разделены на 2 группы: 1 группа — с рецидивом заболевания ($n=113$); 2 группа — без рецидива ($n=49$). Всем пациентам до проведения оперативного лечения забирались порция мочи в объеме 100 мл через 3 часа после утреннего мочеиспускания. Определялись параметры митотического цикла на клетках осадка мочи, включающие в себя количество клеток в синтетическую, пресинтетическую, постсинтетическую фазы клеточного цикла и фазу покоя. В качестве клинко-морфологических факторов рассматривались возраст, пол, место жительства, профессиональная деятельность; наличие или отсутствие гематурии и симптомов нижних мочевых путей; размер опухоли, степень дифференцировки, их количество, мультицентричный рост и др. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение. Поведен регрессионный математический анализ зависимости характера течения НРМП от клинко-морфологических показателей и параметров митотического цикла на клетках осадка мочи. Выявлены статистически значимые предикторы рецидива заболевания: наличие гематурии, мультицентричный рост опухоли, повышение клеток осадка мочи в синтетической фазе и снижение количества в фазе покоя. На основании полученных данных была разработана математическая модель определения вероятности рецидива НРМП после проведенного комбинированного лечения, использующая в качестве показателей клинко-морфологические данные и параметры митотического цикла с чувствительностью 69,4%, специфичностью 91,2%, общая диагностическая точность 84,5%. С использованием математической модели предложен алгоритм наблюдения за пациентами с НРМП после проведенного комбинированного лечения. Все пациенты по результатам моделирования разделились на две группы: с низким и высоким риском развития рецидива заболевания. У пациентов группы высокого риска рекомендовано выполнение повторной ТУР (second look) через 2—6 недель и контрольный осмотр через 3 месяца для проведения цистоскопии и исследования клеточного осадка мочи. У больных НРМП с низким риском развития рецидива предложено выполнение цистоскопии и определения показателей клеточного осадка мочи через три месяца после проведения комбинированного лечения. В последующем проведение цистоскопии и исследование клеточного осадка рекомендуется в данной группе через 6 месяцев в отличие от пациентов с высоким риском.

Выводы. Разработанная модель позволяет стратифицировать пациентов после окончания комбинированного лечения по поводу НРМП на группы высокого и низкого риска развития рецидива заболевания, что позволяет оптимизировать тактику динамического наблюдения у данной категории больных.

Опыт использования жидкостной цитологии и иммуноцитохимии в морфологической диагностике неоплазий различной локализацииИ.Л. Пурлик¹, А.А. Полуэктова¹, И.С. Колесникова¹, И.Н. Мосунов¹**Место работы:** ¹Томский областной онкологический диспансер, патологоанатомическое отделение
e-mail: igor0812@rambler.ru**Цель.** Оценить валидность применения жидкостной цитологии с использованием CellPrep (Biodyne), выявить наиболее информативные иммуноцитохимические маркеры злокачественной неоплазии.**Материалы и методы.** Материал (114 пациенток), полученный при соскобе из цервикального канала щеткой типа CervixBrush, с последующим нанесением клеток «традиционным» методом и помещением в вials (CellPrep Biodyne) для гинекологического материала. Материал (асцитическая, плевральная жидкость) (16 пациенток), с центрифугацией, нанесением клеток «обычным» методом и помещением осадка в вials (CellPrep Biodyne) для биожидкостей. Приготовление препаратов на CellPrep, окраска гематоксилином и эозином для иммуноцитохимического исследования на роботе-автомате BondMax (Leica) с CK7, CK20, TTF-1, WT1, CEA, Mesothelin, CDX2, MUC2, MUC5AC, CA19.9, GCDPF15, ER/PR, CK5/6, p63.**Результаты.** Сравнительный анализ стеклопрепаратов, полученных методом «обычной» и CellPrep, выявил тождественность морфологической картины эпителиального компонента в 91,2% случаев. Очевидно, что несущественная разница обусловлена малой клеточностью первично забранного материала при заборе с первоначальным нанесением на стекло и последующим погружением оставшегося материала в вials. Препараты, приготовленные с помощью CellPrep, в 98% характеризовались ожидаемым монослоем клеток. Среднее число полученных препаратов с одной вials — 6 (от 3 до 13). Наиболее информативными маркерами ЗНО яичника оказались WT1, CEA только в сочетании с ER/PR, без которых нельзя было полностью исключить мезотелиому плевры, имеющей схожий фенотип. Использование CK7/CK20 наиболее информативно только для дифференциальной диагностики серозной неоплазии от муцинозной. Использование только CDX2 может привести к ошибкам в случаях дифференциальной диагностики ЗНО колоректальной зоны, яичника, панкреатобилиарной системы. Использование «коротких» панелей (от 1 до 3 антител) не позволяет проводить дифференциальную диагностику в 21,6% случаев.**Заключение.** Метод CellPrep Biodyne позволяет получать препараты хорошего качества с изготовлением необходимого количества (от 3 до 13) с реализацией расширения иммуноцитохимической панели антител (не менее 6). Диагностическая ценность иммуноцитохимии повышается при оценке экспрессии нескольких антител (от 3 до 5). «Монорежим» иммуноцитохимии может сопровождаться ошибками диагностики в виду схожести иммунофенотипа.**Комплексный анализ герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2 у больных раком яичников: промежуточный анализ проспективного наблюдательного исследования OVATAR***А.С. Тюляндина¹, Т.В. Кекеева², В.А. Горбунова¹, Л.А. Коломиец³, М.Л. Филипенко⁴, И.А. Демидова⁵, Л.Н. Любченко¹,Е.Н. Имянитов⁶, Н.В. Чердынцева³, Ю.К. Моляка⁷, Д.И. Водолажский⁸, С.Ю. Андреев⁹, Г.Б. Стаценко¹⁰, В.В. Саевец¹¹, С.В. Хохлова¹, С.А. Ткаченко¹², И.А. Королева¹³, А.С. Лисянская¹⁴, О.А. Бакашвили¹⁵, Л.Ю. Владимиров⁷, Л.И. Крикунова¹⁶, О.Ю. Новикова¹⁷, Е.П. Соловьева¹⁸, Л.С. Загуменнова¹⁹, Д.М. Пономаренко²⁰, С.Э. Красильников²¹, В.В. Горбцова²², Е.В. Черепанова²³, Е.Н. Пашкова²⁴, В.Б. Ширинкин²⁵, Д.Д. Сакаева²⁶, В.М. Моисеев²⁷, Е.А. Румянцев²⁸, С.А. Емельянов²⁹, Ф.Г. Иванова³⁰, Д.Л. Строяковский⁵, Е.Г. Новикова³¹, Д.П. Удовица³², В.И. Владимиров³³, С.А. Тюляндин¹, И.В. Тимофеев³⁴, О.В. Ведрова⁹, В.В. Карасева⁹**Цели.** Определить распространенность герминальных и соматических мутаций генов BRCA1/2 в популяции больных с впервые выявленным серозным и эндометриодным раком яичников. Дополнить отсутствующие эпидемиологические данные о частоте соматических мутаций и крупных перестроек генов BRCA1/2 при раке яичников. Проанализировать эффективность выявления мутаций в крови и ткани опухоли в рутинной практике различными методами молекулярно-генетической диагностики.**Материалы и методы.** Многоцентровое российское проспективное наблюдательное исследование включило 498 пациенток. Мутации BRCA1/2 определялись различными методами, в том числе наиболее информативным методом — секвенированием следующего поколения (NGS) как в крови, так и в опухолевой ткани пациенток. Также у значительной части больных применялся метод мультиплексной лигаза-зависимой амплификации зонда (MLPA) образцов крови для определения мутаций в виде крупных перестроек генов BRCA1/2.**Результаты.** Промежуточный анализ включил данные от 336 пациенток, у которых были доступны для анализа как образцы крови, так и образцы ткани (медиана возраста 54 (22—84) года; семейный онкологический анамнез присутствовал у 79 больных (23,5%)). Частота всех мутаций составила 29,2% (98/336). Из них: 80,6% (79/98) составили герминальные и 19,4% (19/98) — соматические мутации; «частые» мутации были выявлены у 42/98 (42,9%) пациенток, а мутация 5382insC — у 29/98 (29,6%) пациенток. MLPA крови было выполнено у 142/336 (42,2%) пациенток. Герминальные мутации в виде крупных перестроек генов выявлены у 2/142 (1,4%) больных.

Результаты NGS крови и ткани одних и тех же пациенток представлены в таблице.

NGS опухолевой ткани

Мутация BRCA1/2	не выявлена
Мутация BRCA1/2	обнаружена
Мутация BRCA1/2	обнаружена

Заключение. Применение метода NGS позволяет определять редкие мутации BRCA1/2, которые составляют 57,1% (56/98) всех выявляемых при раке яичников мутаций; более того, использование NGS опухолевой ткани увеличивает обнаружение мутаций при раке яичников за счет выявления соматических мутаций, которые составляют 19% от всех выявленных мутаций. Частота герминальных мутаций в виде крупных перестроек BRCA1/2 у больных раком яичников в данном исследовании невелика.

Онкогенный синергизм ядрышкового белка нуклеофозмина и белка с-Мус при лимфоме Беркитта

Н. Т. Райхлин¹, И. А. Букаева¹, Н. А. Пробатова¹, Т. Т. Валиев¹, Е. А. Смирнова¹, М. А. Шабанов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: box9939@mail.ru

Цель. Перестройка гена с-Мус, наблюдаемая при лимфоме Беркитта (ЛБ), не является достаточной для опухолевой трансформации, и для завершения лимфомагенеза необходимы дополнительные факторы, что объясняется нестабильностью молекулы с-Мус, необходимостью преодоления физиологического репрессора BCL6 и подавления апоптотической программы, индуцируемой с-Мус. Одним из таких факторов может быть ядрышковый белок нуклеофозмин (NPM), который играет существенную роль в регуляции онкогенной активности с-Мус. Известно, что в условиях сверхэкспрессии NPM взаимодействует с с-Мус и усиливает индуцированную им пролиферативную и трансформирующую активность. Учитывая изложенное, в работе проведено исследование экспрессии NPM в клетках спорадической ЛБ, а также проведен анализ его взаимодействия с с-Мус и компонентами PI3K/Akt сигнального пути, играющего существенную роль в патогенезе ЛБ.

Материалы и методы. Исследованы 12 случаев спорадической ЛБ. Диагноз ЛБ устанавливали на основании морфологических и цитогенетических исследований. Иммуногистохимическое исследование NPM проводили с применением моноклональных антител (фирма «EPITOMICS», клон EP11848 Y). Иммуногистохимическую реакцию оценивали как умеренную, высокую и очень высокую. Количество клеток с разной интенсивностью реакции выражали в процентах. Для полной характеристики пролиферативной активности опухолевых клеток наряду с исследованием экспрессии NPM, характеризующей скорость клеточной пролиферации, проводили исследование экспрессии антигена Ki-67, отражающего количество пролиферирующих клеток. Исследование проводили с использованием антител к антигену Ki-67 (фирма «Dako», клон MIB-1). Результат реакции оценивали в 500 клетках и определяли процент окрашенных клеток (индекс Ki-67).

Результаты. Во всех исследованных ЛБ наблюдалась характерная транслокация с участием тяжелых цепей иммуноглобулинов t (8;14) (q24; q32). В большинстве опухолевых клеток (80%) наблюдалась гипервысокая экспрессия NPM. В 15% клеток зарегистрирована высокая экспрессия белка и в 5% клеток экспрессия была умеренной. Экспрессия NPM наблюдалась в ядрышкахх и в нуклеоплазме, при этом наиболее интенсивная экспрессия отмечалась в ядрышкахх. Индекс Ki-67 в среднем составлял $97,8 \pm 0,84\%$ и находился в пределах 95—100%. Гиперэкспрессия NPM, регистрируемая в ядрышкахх и в цитоплазме клеток ЛБ, свидетельствует об интенсивном биогенезе рибосом и активном синтезе белков, а также о высокой пролиферативной активности опухолевых клеток.

Эффективность бортезомиб-содержащих программ терапии множественной миеломы, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью

С. В. Семочкин^{1,2}, Е. Н. Мисюрин², Е. И. Желнова², Н. В. Архипова², Е. В. Юрова¹, А. С. Лучинин³, Т. Н. Толстых², С. С. Куликова²

Место работы: ¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ, Москва; ³ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров

e-mail: s.semochkin@gmail.com

Почечная недостаточность (ПН) — один из наиболее тяжелых симптомов множественной миеломы (ММ). Около 2—5% пациентов с впервые диагностированной ММ презентуют с тяжелой диализ-зависимой ПН, которая ассоциируется с высокой частотой осложнений и ранней летальностью. **Цель.** Анализ собственного опыта лечения указанной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 37 (33%) пациентов (муж. — 19, жен. — 18) с впервые диагностированной ММ, осложненной тяжелой ПН, требующей проведения гемодиализа (100%). Медиана возраста составила 62 (разброс 46—78) года. Все пациенты в качестве индукционной терапии получали бортезомиб-содержащие программы: VCD — 25 (68%), PAD — 3 (8%), VD — 5 (14%) и VMP — 4 (11%). Высокодозную консолидацию с аутологичной ТГСК удалось реализовать у 2 (5%) пациентов. Для оценки почечного ответа использовали рекомендации IMWG (2010), противоопухолевого ответа — стандартные критерии IMWG (2006). Показатели общей выживаемости (ОВ) рассчитывали по методу Каплана-Майера. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 23.0.

Результаты. Цилиндровая (cast) нефропатия в качестве причины ПН была идентифицирована у 36 (97%) больных и у одного (2,7%) — AL-амилоидоз. Гиперкальциемия в качестве дополнительного фактора имела место в 4 (11%) случаях. Медиана уровня креатинина сыворотки до начала лечения составила 790 (разброс 242—1787) мкмоль/л. Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) — 5 (2—11) мл/мин/1,73 м². Медиана уровня СЛЦ в крови составила 5 600 (2 290—13 100) мг/л, в моче — 2,20 (0—6,60) г/сутки. Уровень β2-микроглобулина в крови — 18,0 (4,3—18,6) мг/л. Цитогенетический вариант ММ был определен у 11 пациентов. К группе высокого риска было отнесено 3 (27%) из этих 11 пациентов на основании обнаружения t (4;14) — 2 и del (17p) — 1. Медиана времени от момента диагностики ПН до начала химиотерапии составила 1,5 (0,1—76) мес. Почечный ответ получен у 3 пациентов: 1 (2,7%) — полный и 2 (5,4%) — малый. Все пациенты, достигшие почечного ответа, имели длительность «диализного» анамнеза менее 1 мес. Противомиеломный ответ (≥ PR) в целом получен в 73% случаев, включая 27% полных и строгих полных ремиссий (CR/sCR), 32% очень хороших частичных ремиссий (VGPR) и 16% частичных ремиссий (PR). Однолетняя общая ОВ составила $70 \pm 6\%$.

Заключение. Миеломная нефропатия потенциально обратима, что определяет важность ранней диагностики и незамедлительного начала системной противоопухолевой терапии. К возможным причинам низкой частоты почечного ответа (8,1%) в нашем исследовании следует отнести позднюю диагностику ПН, обусловленную отсутствием возможности неотложного определения FLC и быстрого перевода на терапию 2-й линии (леналидомид в дозе 5 мг/сутки) при рефрактерности к бортезомибу.

Современная тактика проведения внутрисполостной лучевой терапии при раке шейки матки

А.В. Гаврилова¹, О.А. Кравец¹, О.В. Козлов¹, А.А. Федянина¹, Е.А. Романова¹

Место работы: ¹ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

e-mail: igavrilovan1@gmail.com

Актуальность. Высокие показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) являются тревожным фактом и социально значимой проблемой. Рост количества заболевших молодых женщин заставляет признать необходимость совершенствования методов противоопухолевого воздействия на современном этапе. Лучевая терапия у больных РШМ запущенных форм является единственным методом лечения. Поэтому дальнейшее изучение новых подходов и методологий является не только перспективным, но и крайне необходимым направлением развития. Усовершенствование компьютерных технологий и средств визуализации, которые коренным образом изменили стратегию как ДЛТ, так и ВПЛТ, дают возможность подвести с высокой точностью предписанную дозу к объему мишени, не превышая при этом толерантность критических органов. С появлением планирования ВПЛТ по 3D изображениям для клинициста появляются новые задачи и возможности, которые должны быть решены и реализованы с помощью мультидисциплинарного подхода.

Цель. Оценка эффективности проведения лучевой терапии больным раком шейки матки при использовании ускоренного режима фракционирования при контактном облучении по сравнению со стандартным режимом фракционирования. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы. В РОНЦ им Н.Н. Блохина впервые в России принята методика последовательного курса сочетанной ЛТ МРРШМ, которая включает в себя 2 этапа. На первом этапе лечения всем пациентам проводилась дистанционная конформная лучевая терапия с использованием технологий: BOX метод, IMRT или RapidArc на фоне Цисплатина РД — 40 мг/м² в еженедельном режиме до 5–6 введений. Суммарная доза на область малого таза и зон регионарного метастазирования, с/без включением парааортальных лимфатических узлов при их поражении, составляет 50 Гр в режиме стандартного фракционирования 2 Гр/сутки, 5 дней в неделю. Методика дистанционной конформной лучевой терапии зависит от распространенности опухолевого процесса и учета нагрузки на критические органы. После окончания курса ДЛТ на втором этапе лечения проводилась внутрисполостная лучевая терапия на аппарате МикроСелектрон. Известно, что ВПЛТ терапия занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. При этом доза на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку) значительно меньше. Таким образом, проведение ВПЛТ является основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ. Материалом исследования являются результаты клинических наблюдений за больными РШМ II, III, IV стадии распространенности опухолевого процесса, которым проводилась сочетанная лучевая терапия с использованием стандартного и ускоренного режимов фракционирования при ВПЛТ. Материал представлен 2-мя группами больных (50 человек в группе со стандартным режимом фракционирования и 51 человек в группе с ускоренным режимом фракционирования). В РОНЦ им Н.Н. Бло-

хина накоплен большой опыт в лечении РШМ в режиме при ВПЛТ 4 фракции по 7,5 Гр с интервалом 6 дней между фракциями. С мая 2014 г. в отделении радиохирургии ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина начата разработка методики проведения контактной лучевой терапии у больных РШМ в ускоренном режиме под визуальным контролем с РД — 7 Гр. Лечение начинается с внедрения метростата в полость матки под общей анестезией, визуализации, оконтуривания мишени и органов риска, расчета плана и последующего облучения. Пациент находится в иммобилизованном состоянии 20 часов, под наблюдением медицинского персонала, затем проводится второй сеанс облучения. Процедура повторяется на 8 сутки. В нашем исследовании в среднем сроки лечения составили 57 дней при стандартном режиме фракционирования и 44 дня при ускоренном режиме фракционирования. Мы считаем, что сокращение сроков проведения сочетанной ЛТ может улучшить результаты локального контроля и отдаленные результаты лечения за счет уменьшения пролиферативной активности опухоли. Доступным способом модификации этого интервала является изменение схем фракционирования при ВПЛТ. Разработка нового ускоренного режима фракционирования ВПЛТ позволяет подводить дозу ко всему объему опухоли за более короткий период времени, что дает больший или равный терапевтический эффект при уменьшении количества повреждений органов риска, что является важным фактором в лечении.

Результаты и обсуждения. При анализе данных значения дозовых нагрузок (D2cc/D0,1cc) на критические органы при ускоренном режиме фракционирования (мочевой пузырь, прямую кишку и сигмовидную кишку) составили соответственно: 4,1 (1,7–7) и 5,3 (2,2–9,4) Гр, 2,7 (1,2–5,0) и 3,9 (1,4–8,3) Гр и 3,8 (2,6–4,7) и 5,4 (4,0–7,1) Гр. За период наблюдения в течение 33 месяцев не отмечено значимых различий в частоте ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений в соответствии со схемой фракционирования, используемой ранее. Больные перенесли лечение удовлетворительно. Локальный контроль в группе со стандартным режимом фракционирования составил 98%, в группе с ускоренным режимом фракционирования — 100%.

Выводы. Уменьшение количества хирургических вмешательств с 4 до 2 позволяет сократить загруженность медицинского персонала, как врачей, так и медсестер и анестезиологов. Основным преимуществом данного метода является подведение радикальной дозы за более короткий период времени, что позволяет добиться хорошего локального контроля опухоли. Данная методика позволяет сократить время проведения брахитерапии до 9 дней. Оценка эффективности лечения показывает хорошую переносимость данного метода лечения с удовлетворительным результатом. На данный момент клиническое исследование продолжается.

Особенности токсических эффектов лучевой терапии у лиц, подвергшихся хроническому аварийному облучению

Е.Я. Мозерова¹, А.В. Важенин¹, Т.М. Шарбура¹

Место работы: ¹ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

e-mail: e.mozerova@gmail.com

Цель. Выявление особенностей токсических эффектов лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями, ранее подвергшихся хроническому облучению, обусловленному деятельностью комбината «Маяк».

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов дистанционной лучевой терапии больных злокачественными опухолями, имевших указание на хроническое радиационное воздействие в анамнезе. Основная группа исследования составила 89 пациентов. Для анализа дозовой зависимости исследуемых эффектов у пациентов с хроническим радиационным воздействием (ХРВ) в анамнезе использовались поглощенные дозы на красный костный мозг (ККМ) и дозы на мягкие ткани (МТ). В основной группе средняя поглощенная доза на ККМ, обусловленная ХРВ, составила 0,36 Гр. Средняя поглощенная доза на МТ составила 0,048 Гр. Контрольная группа была сформирована из 182 пациентов, не подвергавшихся предшествующему радиационному воздействию. Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по основным клиническим и терапевтическим параметрам. Результаты проведенной работы демонстрируют отсутствие значимых различий в частоте ($p=0,958$) и степени тяжести ($p=0,216$) токсических эффектов лучевой терапии. При оценке динамики гематологических показателей в процессе лучевой терапии отмечены значимые различия в относительном количестве моноцитов ($p=0,017$). Снижение относительного количества лимфоцитов в периферической крови пациентов основной группы составило 40%, в контрольной — 16% ($p<0,001$). Снижение медианы относительного содержания моноцитов в основной группе составило 20%, в контрольной группе относительное количество моноцитов не изменилось ($p<0,001$). При анализе факторов радиационной природы не было установлено влияния параметров предшествующего хронического радиационного воздействия на частоту и тяжесть явлений лучевой токсичности, количество перерывов в процессе лечения.

Заключение. При оценке частоты и тяжести токсических эффектов лучевой терапии у онкологических больных с хроническим радиационным воздействием в анамнезе, по сравнению с ранее не облучавшимися больными, не установлено статистически значимых различий. Факторы, влияющие на частоту и тяжесть реакций тканей на лучевую терапию, соответствовали современным радиобиологическим представлениям о развитии токсических эффектов лучевой терапии. Результаты сравнительного анализа гематологических показателей у онкологических больных с ХРВ и пациентов, ранее не облучавшихся, подтверждают ранее полученные *in vitro* данные.

Преимущество МРТ планирования контактной лучевой терапии у больных РШМ

И.П. Мошуров¹, Н.А. Знаткова², Н.В. Коротких¹, Д.Ю. Каменев¹, М.В. Овечкина², И.Н. Куликова², Л.С. Мещерякова², Е.Е. Дружинина², С.С. Самодуров², Д.Д. Харитонова

Место работы: ¹ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; ²Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: kornat78@mail.ru

Актуальность. Преимущества 3D-визуализации внутриполостной лучевой терапии по сравнению с другими методами неоспоримы. МР-сканирование позволяет получить более подробную информацию об опухоли и критических органах, что приводит к повышению результатов лечения путем улучшения охвата целевого объема предписанной дозой и снижения дозной нагрузки на критические органы.

Цель. Оценить роль МРТ в планировании внутриполостной лучевой терапии у больных РШМ.

Материалы и методы. Проведено сравнение планирования внутриполостной лучевой терапии у больных РШМ с использованием КТ и МРТ. На 1 этапе проводилась ДЛТ на линейном ускорителе с многопестковым коллиматором СОД=45 Гр на очаг и зоны региональной метастазирования. На 2 этапе — внутриполостная лучевая терапия. Пациентам выполнялась имплантация КТ/МРТ-контрастного ring-аппликатора, с последующим КТ и МРТ-сканированием. Изображения передавались в цифровом виде на станцию для оконтуривания, где производилось определение объемов мишени (GTV, CTV) и критических органов. МР-изображения позволили произвести оконтуривание видимой части опухоли — GTV. CTV создается путем ассиметричного отступа от GTV. КТ-изображения имеют низкую контрастность мягких тканей, что делает невозможным определение четких границ мишени, поэтому объем облучения включает только CTV. Создание планов внутриполостной лучевой терапии производилось с помощью системы дозиметрического планирования BrachyTherapyPlanning. Целью сочетанной лучевой терапии РШМ являлось подведение к GTV=85—90 Гр, к CTV ≥ 60 Гр (EQD2) (по рекомендациям GEC ESTRO).

Результаты. Использование МРТ-топометрии при планировании контактной лучевой терапии у больных РШМ в сравнении с КТ-сканированием позволяет более точно определить реальный объем опухоли (GTV), тем самым обеспечивая адекватное дозное распределение (уход от т. А) и снижение дозной нагрузки на органы риска. Так, при КТ планировании EQD2D2cc на сигмовидную кишку 69 Гр, по МРТ 54 Гр, прямую кишку 73 Гр и 62 Гр соответственно, мочевой пузырь 72 Гр и 58 Гр. В то же время оптимизация плана по МРТ позволила оценить дозное распределение на GTV (EQD2 D90) 89 Гр и CTV 69 Гр и 65 Гр при стандартном плане по КТ. Прогресс ВПЛТ связан с появлением новых планирующих систем, использующих 3D-изображения. МРТ-топометрия позволяет получать качественные изображения мишени и критических органов. Точное разграничение GTV и CTV, а также критических органов, имеет непосредственное влияние на планирование лечения, что особенно важно при оптимизации дозного распределения. Планирование дозного распределения по КТ-срезам не позволяет точно определить размеры и расположение опухоли, что приводит к использованию т. А как референсной. В современной внутриполостной лучевой терапии планирование и оценка дозиметрического плана должны быть основаны на реальном объеме мишени и критических органов.

Современная тактика адьювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы

И.А. Гладилина¹, Д.И. Федосеенко¹, О.В. Козлов¹, Е.С. Макаров¹, Ю.В. Дворцова¹, А.В. Петровский¹, М.И. Нечушкин¹, М.В. Черных¹, Р.П. Литвинов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

e-mail: 0152@mail.ru

Цель. Улучшение результатов лечения больных раком молочной железы (РМЖ) за счет разработки гиподифракционированных режимов адьювантной лучевой терапии (ЛТ).

В конце 90-х годов на основе проведенных радиобиологических исследований обозначилось новое перспективное направление в адьювантной ЛТ: гиподифракционированная радиотерапия — облучение в больших суточ-

ных дозах за короткий период времени. По мере прогресса в понимании радиобиологических процессов выяснилось, что стандартные режимы ЛТ были разработаны на старых предпосылках. Ранее считали, что все злокачественные опухоли имеют значение коэффициента α/β , равное 7–20 Гр, как и рано реагирующие ткани. Стало известно, что меланома, некоторые виды сарком, рак предстательной и молочной железы характеризуются низким значением коэффициента α/β — 1–6 Гр, подобно поздно реагирующим тканям, и обладают высокой радиочувствительностью к большим дозам за фракцию. Сокращение времени лечения при использовании гипофракционированных режимов ЛТ способствует улучшению локального контроля за счет компенсации опухолевой пролиферации клеток, равной 0,6 Гр. Гипофракционированные режимы ЛТ имеют преимущества для здравоохранения. Использование данного метода позволяет: уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, сократить время нетрудоспособности больных, увеличить оборот койки, снизить нагрузку на радиологическую аппаратуру, более эффективно использовать оборудование, увеличивая число пациенток, нуждающихся в радиотерапии, увеличить пропускную способность аппаратов. Сокращение времени лечения удобно для больных, получающих ЛТ в амбулаторных условиях. По мнению большинства радиологов, в лучевой терапии РМЖ произошел революционный прорыв благодаря гипофракционированным режимам. В связи с чем поиск оптимальных режимов ЛТ за счет разработки математических моделей для оценки вероятности лучевых повреждений нормальных тканей и локального контроля над опухолью для каждого индивидуального больного РМЖ является актуальным.

Материалы и методы. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2000 по 2005 г. 333 пациентки с I–IIA стадиями РМЖ получили органосохраняющее лечение. Возраст больных колебался от 24 до 79 лет. Наибольшее число пациенток (63,0%) были старше 50 лет. РМЖ I стадии диагностировался у 50,8% больных, IIA стадии — у 49,2%. У 17% больных были выявлены метастазы в аксиллярные лимфатические узлы. У 69,4% больных опухоли локализовались в наружных квадрантах молочной железы, реже — во внутренних квадрантах (26,4%) и центральной части (4,2%). Всем больным были выполнены органосохраняющие операции. Больным с внутренней и центральной локализацией опухоли проводилась открытая биопсия парастернальных лимфатических узлов в I–IV межреберьях или торакоскопическая парастернальная лимфаденэктомия с последующим морфологическим исследованием препаратов, позволяющим исключить наличие метастазов в данной регионарной зоне. Благодаря использованию данных методик хирургического лечения всем больным с центральной и внутренней локализацией опухоли удалось избежать ЛТ на парастернальную зону. Более половины больных после радикальной резекции (209 — 62,8%) получили системную адъювантную химиотерапию по схемам FAC (126 — 37,9%) и CMF (83 — 24,9%). Всем пациенткам с положительным рецепторным статусом опухоли проводилась гормональная терапия тамоксифеном в течение 5 лет. Облучение молочной железы проводилось с латерального и медиального тангенциальных полей (> 20 см) фотонным пучком энергией 6–18 МэВ ЛТ на линейных ускорителях, генерирующих фотоны и электроны разных энергий. В объем облучения включалась оставшаяся после операции часть молочной железы. В зависимости от режима адъювантной ЛТ больные были распределены на 3 группы. В 1 группу вошли больные, получившие стандартный режим: РОД 2 Гр, 25 фракций за 5 нед., СОД 50 Гр;

во 2 группу — ускоренный гипофракционированный режим: РОД 3 Гр, 13 фракций за 2,5 нед., СОД 39 Гр (53 Гр LQED2); в третью группу — динамический режим фракционирования: РОД 5 Гр, 2 фракции с последующим снижением дозы до 2,5 Гр, 15 фракций, за 3,2 нед., СОД 47,5 Гр (63 Гр LQED2). На основании расчета по линейно-квадратичной модели (ЛКМ) контроля опухоли, ранних и поздних лучевых реакций, косметического эффекта нами был предложен ускоренный режим ЛТ: РОД 3 Гр, 13 фракций, СОД 39 Гр, который по всем параметрам должен превосходить стандартный режим фракционирования. Расчетные данные подтвердили полученные результаты лечения. В группе больных с гипофракционированным режимом ЛТ ни у одной пациентки не наблюдалось локального рецидива, в то время как в 1 и 3 группах локальные рецидивы выявлены у 0,9% больных. Отдаленные метастазы обнаружены у 27 больных (8,1%): в 1 группе — у 8 (2,4%) пациенток, во 2 группе — у 6 (1,8%) и в 3 — у 13 (3,9%). После гипофракционированной ЛТ отмечено сокращение времени до прогрессирования заболевания до 30 мес. В 1 и в 3 группах время до прогрессирования заболевания составило 39,9 мес. и 37,12 мес. соответственно. Получены достоверно высокие показатели 6-летней общей выживаемости у больных после гипофракционированной ЛТ (99,1%) по сравнению с показателями 6-летней общей выживаемости у больных после стандартного (91,1%) и динамического (94,5%) режимов фракционирования. Показатели 7-летней общей выживаемости у больных после ускоренного режима (97,9%) были также достоверно выше по сравнению с данными показателями после стандартного (89,7%) и динамического (90,15%) режимов ЛТ. У больных после гипофракционированного режима наблюдалось достоверное снижение ранних лучевых реакций до 22%. Отмечено снижение частоты поздних лучевых повреждений нормальных органов и тканей у больных, перенесших гипофракционированный режим фракционирования (35,7%) по сравнению со стандартным (42,8%) и динамическим (53,8%) режимами. Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у большинства 309 (92,9%) пациенток. Сравнительная оценка полученных результатов косметического эффекта в зависимости от режимов ЛТ не продемонстрировала существенных различий ($p=0,826$) в зависимости от методики ЛТ.

Заключение. Таким образом, разработанный и внедренный нами в клиническую практику ускоренный режим адъювантной ЛТ РОД 3 Гр, 13 фракций за 2,5 нед., СОД 39 Гр (53 Гр LQED2) представляет собой удачное сочетание параметров дозы за фракцию, продолжительности облучения и общей дозы. Характерной особенностью этого режима является повышение уровня контроля опухоли по сравнению со стандартной лучевой терапией, при этом существенно снижены ранние и поздние лучевые реакции. Данный режим фракционирования рекомендуется для дальнейшего использования в клинической практике. К настоящему времени опубликовано более 6,5 тыс. работ, посвященных гипофракционированной радиотерапии, в которых была продемонстрирована их безопасность и высокая эффективность. К наиболее значимым относятся четыре крупных рандомизированных исследования, включившие более 7 тыс. больных РМЖ (START pilot, START A, START B (UK), Ontario, Canadian). Во всех исследованиях применялись большие дозы за фракцию (2,66 Гр, 3 Гр, 3,2 Гр, 3,3 Гр) с компенсацией относительно низким радиобиологическим эквивалентом дозы. Все исследованные режимы имели те или иные преимущества над стандартным курсом лучевой терапии. Наилучшим по всем показателям был признан режим START B (РОД 2,66 Гр, 15 фракций за 3 нед., СОД

40 Гр), который в рекомендациях NCCN стал стандартом адъювантной ЛТ больных раком молочной железы. Проведенные нами расчеты по ЛКМ показали, что разработанный нами ускоренный гипофракционированный режим радиотерапии РОД 3 Гр, 13 фракций, за 2,5 нед., СОД 39 Гр подобен ускоренному гипофракционированному режиму РОД 2,66 Гр, 15 фракций за 3 нед., СОД 40 Гр (START B).

Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с первичной глиобластомой и выживаемостью более трех лет

М.В. Мацко^{1,2,3,4}, Д.Е. Мацко^{1,2,3,4}, Н.М. Волков², А.Ю. Улитин¹, А.Г. Иевлева⁵, Е.Н. Имянитов⁵.

Место работы: ¹«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»; ²Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); ³Санкт-Петербургский государственный университет; ⁴Санкт-Петербургский медико-социальный институт, ⁵ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Глиобластома (ГБ) — самая частая и злокачественная опухоль головного мозга у взрослых, которая ассоциируется с одной из худших показателей 5-летней выживаемости среди всех опухолей человека. Долгоживущие ГБ — редкий вариант течения данного заболевания, и согласно большинству исследований к ним относят больных, которые живут 3 года и более, что составляет от 2 до 11% от всех пациентов с первичной ГБ.

Цель. Провести сравнительный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с первичной ГБ с выживаемостью более 3-х лет и группой сравнения — с выживаемостью менее 3-х лет.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с анализом клинических и молекулярно-генетических особенностей у 69 пациентов с первичной ГБ, которые наблюдались в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 2009 г. Возраст больных составил от 27 до 74 лет, женщин было 38. Пациентов с первичной ГБ и выживаемостью более 3-х лет оказалось 11 (15,9%) от общего количества пациентов. После хирургического вмешательства выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования для постановки морфологического диагноза. Одновременно с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выявляли частоту встречаемости мутаций в генах IDH1 и IDH2 (путем секвенирования экзона 4 в обоих генах), и уровни экспрессии генов MGMT (Об-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза) и VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста). Для математической обработки полученных данных использовали программу SPSS Statistics 17.00.

Результаты. Среди клинических параметров у больных с трехгодичной выживаемостью и выше статистически достоверными были: молодой возраст пациентов ($p=0,002$); проведение повторной лучевой терапии/радиохирургии ($p<0,0001$) и повторной лекарственной терапии ($p=0,005$); положительный ответ на терапию ($p=0,004$, в группе долгоживущих ГБ полный ответ на лечение по данным МРТ с контрастным усилением наблюдался в 54,5% случаев vs 10,3% в группе контроля). Клинические признаки, которые не оказали статистически достоверного влияния на дли-

тельность выживаемости, были следующими: пол больных ($p=0,484$); неврологический статус по шкале Карновского ($p=0,322$); локализация опухоли ($p=0,078$); объем поражения/количество пораженных долей ($p=0,132$); число оперативных вмешательств ($p=0,278$); объем циторедукции ($p=0,073$). Из молекулярно-генетических показателей статистически достоверно влиял на время до прогрессирования низкий/средний уровень экспрессии гена MGMT ($p=0,013$) при сопутствующей терапии темозоломидом с отсутствием подобной зависимости от уровня экспрессии гена VEGF ($p=0,350$, он был преимущественно высоким в обеих группах) и наличия мутации в генах IDH1/2 ($p=0,287$, отсутствие зависимости было связано с малой частотой встречаемости данной аберрации в обеих группах). Статистически достоверная корреляция обнаружена между длительной выживаемостью и иммуногистохимической экспрессией антитела EGFR (p=0,034) и отсутствием таковой при окраске антителами Ki-67 и p53 ($p=0,327$ и $p=0,737$ соответственно).

Заключение. Для пациентов с выживаемостью свыше 3-х лет характерен более молодой возраст, наличие во всех случаях низкого/среднего уровня экспрессии гена MGMT при обязательной ХТ Темозоломидом и более интенсивная терапия после рецидива. Что касается радикальности удаления опухоли, то она не имела решающего значения для долгосрочности выживания у больных с первичной ГБ.

Новообразования головного мозга: регуляция ангиогенеза

Э.Е. Росторгуев¹, Е.М. Франциянц¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.С. Козлова¹, Л.Д. Ткаля¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gortom@ya.ru

Опухолевый рост относится к заболеваниям с патологическим ангиогенезом. Проблема лечения первичных и метастатических новообразований головного мозга остается нерешенной. Факторы семейства VEGF, помимо своих основных ангиогенных функций, выполняют важные медиаторные функции в иммунной системе. В опухолях головного мозга роль семейства VEGF не изучена.

Цель. Изучение уровня факторов ангио- и лимфангиогенеза в ткани глиобластом (ГлБл), метастазов (MTS) рака в головной мозг, менингиом и соответствующей перитуморальной зоны.

Методы. Изучены ткани опухоли и перитуморальной зоны: 22 больных с ГлБл, 14 больных с MTS рака молочной железы в мозг и 12 больных с менингиомами, средний возраст $39,2 \pm 4,8$ лет. Образцы получены при оперативном лечении. Методом ИФА определяли уровень: VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-R3. Статистика: сертифицированная программа Statistika 10. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Уровень VEGF-A в ткани ГлБл и MTS был выше, чем в менингиомах в 74,7 и 94,5 раза соответственно, VEGF-R1 — в 2,7 и 3,9 раза; коэффициент равновесия VEGF-A/VEGF-R1 был выше в 28,1 и 24,1 раза соответственно. Уровень VEGF-C и VEGF-R3 был повышен относительно менингиом только в ткани ГлБл в среднем в 1,7 раза. Коэффициент VEGF-C/VEGF-R3 был одинаков во всех исследуемых опухолях. В перитуморальной ткани ГлБл и MTS уровень VEGF-A был выше, чем в перитуморальной ткани менингиом

в 78,2 раза и 110,7 раз соответственно, а VEGF-R1 — только в перитуморальной ткани ГлБл в 5,5 раза. Коэффициент VEGF-A/VEGF-R1 был выше в 14,5 раза и 128,5 раза соответственно. Уровень VEGF-C в перитуморальной зоне был повышен относительно менингиом: при ГлБл — в 6,5 раза, при MTS — в 1,6 раза. Содержание VEGF-R3 во всех перитуморальных образцах не имело достоверных различий, но коэффициент VEGF-C/VEGF-R3 был выше в перитуморальной зоне Г в 9 раз, при MTS — в 2 раза.

Выводы. Относительно ткани доброкачественной менингиомы, в ткани ГлБл активирован ангио- и лимфангиогенез; в ткани MTS — ангиогенез. В перитуморальной ткани Гл, по сравнению с MTS, активнее протекает лимфангиогенез, а в перитуморальной ткани MTS — ангиогенез.

Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография при глиальных опухолях головного мозга

К.С. Яшин¹, Л.Я. Кравец¹, Н.Д. Гладкова², Е.Б. Киселева², А.А. Моисеев³, Е.В. Губарькова², Г.В. Геликонов³, С.С. Кузнецов², Медяник

Место работы: ¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; ³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики России e-mail: jashinmed@gmail.com

Радикальность оперативного вмешательства у пациентов с глиальными опухолями головного мозга достоверно коррелирует с продолжительностью жизни. Основным фактором, препятствующим радикальному удалению глиом, является инфильтративный рост опухоли вдоль волокон белого вещества. В настоящее время для определения границ опухолевого роста в нейроонкологии перспективными выглядят методы оптической диагностики, одним из которых является оптическая когерентная томография (ОКТ), основанная на использовании рассеянного низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона и позволяющая получить изображения внутренней структуры ткани на глубину до 2 мм с разрешением до единиц микрон. Существенные различия в структурной организации опухолевой ткани и белого вещества могут быть определены при помощи ОКТ. В настоящее время активно разрабатываются различные системы для интраоперационного применения ОКТ, в том числе в виде специального модуля в составе операционного микроскопа.

В настоящем исследовании представлены результаты анализа ОКТ изображений глиальных опухолей различной степени злокачественности и белого вещества по краю опухолевой резекции на основании данных кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ), которая формирует два вида изображений структуры ткани: (1) изображения в исходной поляризации (на основании обратного рассеяния света от всех элементов ткани), получение которых возможно в большинстве предложенных в настоящее время устройств для интраоперационной диагностики; (2) изображения в кросс-поляризации (на основании выделения обратно рассеянных волн, сменивших исходную поляризацию на ортогональную), на которых возможно дифференцировать элементы ткани, слабо визуализируемые или не визуализируемые на традиционных ОКТ изображениях.

Цель. исследовать возможности метода КП ОКТ в хирургии глиальных опухолей головного мозга для верификации границы опухолевого роста.

Материалы и методы. В исследование был включен материал операционных биопсий (ex vivo образцы) от 30 пациентов с глиомами различной степени злокачественности: Grade I-II — 8, Grade III — 7, Grade IV — 15 пациентов. На скоростном кросс-поляризационном оптическом когерентном томографе (Институт прикладной физики РАН (г. Нижний Новгород) от 176 биоптатов было получено и проанализировано 865 КП ОКТ изображений, среди которых были выделены изображения от глиальных опухолей и белого вещества по краю опухолевой резекции. Для выявления КП ОКТ критериев отличий сигнала от опухоли и белого вещества был разработан тест, включающий 100 (были включены изображения от образцов с типичной гистологической структурой, были исключены изображения с дефектами, а также от образцов с участками некроза и кровоизлияний больших размеров) КП ОКТ изображений из обеих групп для их визуальной оценки по следующим параметрам: (1) интенсивность сигнала вдоль изображения («интенсивный/неинтенсивный»); (2) скорость затухания сигнала («высокая/низкая»); (3) равномерность затухания сигнала вдоль нижней границы изображения («равномерны/неравномерный»); (4) наличие нескольких областей с разной интенсивностью сигнала («есть/нет»). Также, по предварительной оценке, был определен набор параметров ОКТ сигнала от белого вещества: (1) сигнал интенсивный; (2) скоростью затухания низкая; (3) затухание равномерное; (4) область свечения без участков с различной интенсивностью; и опухолевой ткани: (1) сигнал неинтенсивный; (2) скорость затухания может варьировать, что создает (3) неравномерность сигнала при затухании; (4) имеются участки с различной интенсивностью. Далее независимому эксперту были представлены указанные критерии с подробным их описанием и предложено пройти тест, а именно: (1) дать характеристику каждого изображения по предложенным параметрам, (2) определить тип ткани «опухоль/белое вещество». Статистическая обработка результатов с определением связи между параметрами сигнала и морфологией образца с расчетом коэффициентов ассоциации Юла (Q) и Ф была проведена в программе IBM SPSS Statistics 20. Связь считается подтвержденной, если коэффициент Юла $Q > 0,3$, а коэффициент ассоциации $\Phi \geq 0,5$. При $Q (\Phi) \approx 1$ — сопряженность сильная; $Q (\Phi) \approx 0,5$ — сопряженность слабая; $Q (\Phi) \approx 0$ — сопряженность отсутствует. Для определения возможности метода КП ОКТ выявлять тип ткани «опухоль/белое вещество» по визуальным критериям были рассчитаны стандартные диагностические параметры: чувствительность, специфичности, диагностическая точность.

Результаты. Коэффициенты Q и Ф составили для исходной и кросс-поляризации, соответственно: (1) интенсивность сигнала ([0,688; 0,378]; [0,651; 0,357]); (2) скорость затухания сигнала ([0,412; 0,171]; [-0,360; -0,176]); (3) равномерность затухания сигнала ([0,232; 0,160]; [0,518; 0,265]); (4) наличие областей с разной интенсивностью сигнала ([0,774; 0,429]; [0,457; 0,243]). Среди всех опухолей чувствительность и специфичность КП ОКТ метода по данным визуальной оценки составили 91% и 87% соответственно, а диагностическая точность — 89%. По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила $0,896 \pm 0,036$. Отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста составили 7 и 0,1 соответственно.

Заключение. Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография имеет высокий потенциал для интраоперационного использования в ходе хирургических вмешательств по поводу глиом для уточнения границ опухолевого роста. На основании представленных критериев

может быть проведена дифференциальная диагностика между опухолевой тканью и белым веществом по краю опухолевой резекции в ходе нейрохирургических вмешательств. Среди критериев ОКТ-сигнала достоверную сопряженность с гистологическим строением изучаемой ткани имеют следующие: в исходной поляризации — интенсивность сигнала и наличие областей с разной интенсивностью; в кросс-поляризации — интенсивность сигнала и равномерность его затухания сигнала.

Появление углеводных молекул гепарансульфата в клетках глиобластомы как фактор негативного прогноза течения заболевания

Г.М. Казанская^{1,2}, А.М. Волков², А.Ю. Цидулко¹, Р.С. Киселев³, А.В. Суховских^{1,2}, Д.В. Костромская², В.В. Кобозев², А.С. Гайтан^{3,4}, С.В. Айдагулова^{1,2}, А.Л. Кривошапкин^{3,4}, Э.В. Григорьева¹

Место работы: ¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск; ²ФГБУ ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск; ³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск; ⁴Европейский медицинский центр, Москва

e-mail: g_kazanskaya@meshalkin.ru

Введение. Глиобlastома остается одним из самых смертельных типов опухолей, выбор терапии для которой сильно ограничен, а отсутствие прогностических маркеров не позволяет оптимизировать существующие схемы лечения. Наряду с потенциальными биомаркерами белковой природы перспективными маркерами также могут быть и углеводные молекулы гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, гепарансульфат), составляющие основу ВКМ ткани головного мозга.

Цель. Определение содержания гепарансульфатов (ГС) в нормальной и опухолевой ткани головного мозга и изучение их взаимосвязи с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов с глиобlastомой.

Материалы и методы. Исследование проводили на клинических образцах глиобlastомы человека (n=41). Содержание и локализацию ГС в образцах определяли методом иммуногистохимического окрашивания с использованием антител на углеводные молекулы ГС, количественную оценку проводили на основе метода дифференциальной интенсивности сигнала (0, 1+, 2+, or 3+) и программного обеспечения ZENblue (Carl Zeiss). Для сопоставления полученных результатов с клиническими данными использовали мультивариативный анализ и графики Каплан-Мейер.

Результаты. В глиальных клетках нормальной ткани головного мозга ГС практически не экспрессируется, однако клетки глиобlastомы показывали выраженное окрашивание на ГС (хотя при этом была отмечена высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность позитивного сигнала, который варьировал от 0 до 3+ в пределах одной и той же опухоли). Присутствие ГС в опухолях было связано не с определенным типом клеток, а скорее с функциональными зонами ткани опухоли (максимальное содержание ГС определялась в железисто-подобных структурах и не границе с некротическими очагами). ГС-позитивные опухоли не были ассоциированы с такими клиническими признаками, как первичная/вторичная опухоль, степень ее резекции, возраст или пол, но проявляли сильную ассоциацию с безрецидивным выживанием пациентов (p<0,05). Сравнительный анализ содержания

ГС в тканях исходной и рецидивирующей опухоли одного и того же пациента (6 пар образцов) показал дальнейшее повышение содержания ГС в рецидивирующих опухолях по сравнению с первоначальной опухолью.

Заключение. Накопление гепарансульфата в клетках глиобlastомы может являться молекулярным маркером высокой вероятности рецидива заболевания, который может быть использован при определении стратегии лечения пациентов с глиобlastомой.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10243).

Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения

С.М. Банов^{2,1}, А.В. Голанов¹, Е.Р. Ветлова¹, И.К. Осинцев², С.А. Маряшев^{1,2}, А.А. Дургарян¹

Место работы: ¹ФГБУ ННПЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, Москва; ²Центр Гамма Нож, Москва

e-mail: smbanov@gmail.com

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) встречаются у 8–10% онкологических больных. Частота регистрации МГМ, вероятно, будет возрастать, поскольку общая выживаемость онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием лекарственного лечения. Течение заболевания у пациентов с МГМ носит в большинстве случаев агрессивный характер. Прогноз у пациентов с МГМ остается плохим: медиана общей выживаемости не превышает одного месяца без лечения. В настоящем исследовании проведен анализ результатов лечения пациентов с МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож (РХ) в самостоятельном варианте лечения.

Цель. Изучение показателей общей выживаемости и частоты интракраниальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения в самостоятельном варианте лечения.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 582 пациентов с метастазами в головной мозг (249 мужчин и 333 женщины), которые получили РХ на аппарате Гамма нож. Первичный онкологический диагноз был представлен немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой, раком почки и колоректальным раком у 163, 164, 123, 89 и 43 пациентов соответственно. У 251 пациента (43,1%) были множественные (≥5 очагов) МГМ. Медиана суммарного объема и количества МГМ составила 5,2 см³ (интервал 0,09–56,6) и 4 (интервал 1–39) соответственно. Средняя краевая доза радиации была 21 Гр (диапазон 15–24 Гр). Проведена оценка влияния на общую выживаемость следующих клинических факторов: возраст (≤50 лет/>50 лет), числа МГМ (≥4/≤3), суммарного объема МГМ (≤5 см³/>5 см³), морфологии первичной опухоли, индекса Карновского (≥80/≤70) и экстракраниальных метастазов («да»/«нет»).

Результаты. Общая выживаемость пациентов в целом по группе на сроке 12 и 24 месяцев составила 43,0% и 25,1% соответственно. Медиана общей выживаемости после РХ составила 9,9 месяцев (95% ДИ 8,6–11,4). В многофакторном анализе наличие рака молочной железы (ОР=0,54, p=0,02), число МГМ ≥5 (ОР=1,97; p=0,0021), индекс Карновского ≥80 (ОР=0,49, p<0,0001), возраст ≤50 лет (ОР=0,67, p=0,043) и отсутствие экстракраниальных метастазов (ОР=0,52, p=0,015) ассоциированы с общей выживаемостью.

Выводы. Проведение радиохирургии у пациентов с МГМ обеспечивает медиану общей выживаемости 9,9 месяцев.

Наличие рака молочной железы, хороший функциональный статус, ограниченные (≤ 4 очага) МГМ, возраст ≤ 50 лет и отсутствие экстракраниальных метастазов являются предикторами лучшей выживаемости.

Участие системы глутатион — глутаредоксин в регуляции пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 при индуцированном росковитином окислительном стрессе

Е. В. Шахристова¹, Е. А. Степовая¹, О. Л. Носарева¹, Е. В. Рудиков¹

Место работы: ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск
e-mail: shaxristova@yandex.ru

В настоящее время фундаментальные исследования, проводимые в области молекулярно-клеточных взаимодействий, позволяют выявить молекулярные механизмы развития различных социально-значимых заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Изучение молекулярных механизмов опухолевого роста, сопровождающейся активной пролиферацией трансформированных клеток, дисрегуляцией апоптоза на фоне развития окислительного стресса, является одним из приоритетных направлений трансляционной медицины.

Цель. Установление роли глутатиона и глутаредоксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 при индуцированном росковитином окислительном стрессе.

Материалы и методы. В исследовании была использована культура клеток линии MCF-7 (эпителиоподобная аденокарцинома молочной железы человека), полученная из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН. Опухолевые клетки культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90% EMEM, 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% заменимых аминокислот, 10 мкг/мл бычьего инсулина, 0,3 мкг/мл L-глутамина и 100 мкг/мл гентамицина. Клетки аденокарциномы молочной железы культивировали в течение 18 ч при 37°C и 5% CO₂ в присутствии и отсутствии росковитина (ROSC («Sigma-Aldrich», США), ингибитор циклинзависимых протеинкиназ) в конечной концентрации 20 мкМ. Оценку распределения опухолевых клеток по фазам клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США). Продукцию активных форм кислорода (АФК), представленных перекисными группировками гидро- и липопероксидов, в культуре клеток линии MCF-7 оценивали с использованием флуоресцентного зонда 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетата на проточном лазерном цитометре «BD FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США). Концентрацию восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) форм глутатиона в клетках линии MCF-7 оценивали методом, основанном на способности GSH взаимодействовать с 5,5-дителиобис-2-нитробензойной кислотой с образованием тионитрофенольного аниона, имеющего характерный максимум поглощения при длине волны 412 нм. Для определения GSSG пробы предварительно инкубировали с блокатором SH-групп — 2-винилпиридином. Методом вестерн-блоттинга с использованием моноклональных антител («Abcam», США) определяли внутриклеточное содержание глутаредоксина по протоколу фирмы-производителя. Расчет содержания исследуемого белка проводили относительно концентрации референсного протеина β -актина. Результаты выражали

в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Достоверность различий выборок оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты. Культивирование клеток линии MCF-7 в присутствии ROSC способствовало снижению прогрессии фаз клеточного цикла, что выражалось в уменьшении количества опухолевых клеток в 1,4 раза ($p < 0,01$) в G0/G1 фазах и в 2,5 раза ($p < 0,01$) в G2/M фазах по сравнению с соответствующими показателями в интактной культуре, составившими 56,37 (55,89—56,57)% и 7,92 (5,82—10,11)% соответственно. Остановка клеточного цикла в G2/M фазах при действии ROSC сопровождалась активацией окислительного стресса в клетках линии MCF-7 с увеличением генерации АФК в 1,6 раза ($p < 0,01$) по сравнению со значениями показателя в интактной культуре (0,81 (0,80—0,83) у.е.). Ведущую роль в защите клеток от окислительного стресса и поддержании редокс-гомеостаза играет система глутатиона, включающая глутатион и глутатионзависимые ферменты, в частности глутаредоксин. Поскольку АФК способны повреждать макромолекулы клеток, в том числе белки-регуляторы пролиферации, в опухолевых клетках при действии ROSC нами зарегистрировано снижение концентрации GSH в 1,8 ($p < 0,05$) раз по сравнению с интактной культурой, который может использоваться в качестве кофермента в ферментативных реакциях взаимодействия с гидро- и липопероксидами. Отсутствие ожидаемого увеличения содержания GSSG в клетках линии MCF-7 при росковитин-индуцированном окислительном стрессе, может быть следствием глутатионилирования свободных SH — групп аминокислотных остатков в составе редокс-регулируемых белков. Также нами установлено увеличение содержания глутаредоксина в 1,3 раза ($p < 0,01$) в клетках линии MCF-7 при действии ROSC в ответ на индукцию окислительного стресса. Глутаредоксин, катализируя процесс деглутатионилирования, модулирует активность транскрипционных факторов NF- κ B, Nrf2 и AP-1, под контролем которых находятся участки генов, кодирующих ключевые белки антиоксидантной системы, в том числе ферменты синтеза и метаболизма глутатиона. Поскольку глутатионилирование/деглутатионилирование белков при действии ROSC способно приводить к конформационным изменениям структуры белковых молекул, в том числе циклинзависимых протеинкиназ, что может привести к нарушению выполняемых ими функций и остановке пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7.

Заключение. Таким образом, остановка пролиферации клеток линии MCF-7 в G2/M фазах клеточного цикла при действии росковитина обусловлена не только механизмом конкурентного ингибирования циклинзависимых протеинкиназ, но и индукцией окислительного стресса. Нами установлено, что индукция росковитином окислительного стресса в опухолевых клетках линии MCF-7 способствовала глутатионилированию/деглутатионилированию белков, изменению их структуры и функций, что ведет к нарушению прогрессии фаз клеточного цикла, указывая на возможность регуляции пролиферации через модуляцию функциональных свойств редокс-зависимых протеинов клетки с помощью системы глутатион — глутаредоксин. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для разработки подходов таргетной терапии опухолей молочной железы. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гуманитарные и общественные науки) в рамках научного проекта № 17-36-01029.

Визуализация злокачественных фиброно-эпителиальных опухолей в эксперименте с помощью комплекса Mn (II) с димеркаптоянтарной кислотой как парамагнитного препарата для контрастного усиления МР-томографии

В.Ю. Усов^{1,2}, М.Л. Белянин², А.Ю. Коваленко³, А.И. Безлепкин¹, Е.Л. Чойнзенов¹, В.Д. Филимонов²

Место работы: ¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук, Томск; ²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; ³Сибирский государственный медицинский университет, Томск
e-mail: mritomsk@yandex.ru

Цель. Мы попытались разработать парамагнитный контраст для визуализации опухолей без риска высвобождения гадолиния на основе комплекса Mn-димеркаптоянтарной кислоты (ДМСА) и изучили накопление его у животных с фиброноэпителиальными опухолями носоглотки.

Материалы и методы. Комплекс Mn-ДМСА был получен по нанопорошковой технологии из оксида марганца (II) и димеркатосукцината с получением в итоге 0,5М раствора Mn-ДМСА при pH=6,5–7,2, при этом избыток ДМСА составлял 0,5–0,9%. Препарат Mn-ДМСА вводился внутривенно медленно животным (5 кошек и 4 собаки, все — ветеринарные пациенты с опухолями носоглотки) как 0,05 мл 0,5М раствора на 1 кг веса тела. МРТ в T1-взв. спин-эхо режиме проводилась при TR=500 мс, TE=15 мс срезами по 2–2,5 мм, в матрицу 256×256, при поле зрения 200×200 мм. Поглощение оценивалось визуально как изменение в интенсивности T1-взв. спин-эхо сканов МРТ и с расчетом индекса усиления (ИУ) T1-взв. МРТ как отношение интенсивности на элемент изображения: ИУ= (Средн. Инт. T1-взв. МРТ) Mn-ДМСА/(Средн. Инт. T1-взв. МРТ) исходн. У трех животных оценивалась кинетика поглощения контрастного препарата в опухоли в течение 12–15 мин с ежеминутной записью T1-взв. спин-эхо МР-томосрезом и взятием проб крови, с расчетом констант поглощения из крови в опухоль по Гьедде-Рутланду-Патлаку.

Результаты. Релаксивность R1 для комплекса Mn-ДМСА составила 3,21/(с*мм). Визуально на T1-взв. МРТ в спин-эхо режиме во всех случаях Mn-ДМСА вызывал усиление интенсивности изображения опухоли в целом, наиболее интенсивно в периферических отделах и в меньшей степени — в центральных неперифурируемых отделах. ИУ превышали 1,29 для периферических отделов опухолей во всех случаях (в среднем ИУ=1,62±0,12), при лишь ИУ=1,23±0,07 в центральных участках. Нормальные мышцы практически не накапливали Mn-ДМСА при ИУ=1,07±0,03. Константа скорости диффузии из крови в ткань ккровь—ткань была <0,12 мл/мин/100 г ткани для неопухолевых структур и >0,24 мл/мин/100 г ткани в васкуляризованных отделах опухоли, с медленной обратной диффузией, и ткань—кровь < 0,04 мл/мин/100 г ткани.

Заключение. Mn-ДМСА обеспечивает достоверное усиление фиброно-слизистых опухолей в T1-взв. спин-эхо режиме МР-томографии, не проявляет определяемых токсических и физиологических эффектов. Комплекс Mn-ДМСА обоснованно предполагать в качестве основы для дальнейшей разработки парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований.

Альтернативная система кровоснабжения опухоли

А.А. Вартанян¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
e-mail: zhivotov57@mail.ru

Введение. По данным ряда клинических испытаний антиангиогенные препараты достоверно увеличивают общую выживаемость онкологических больных. В то же время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что не все опухоли отвечают на анти-VEGF терапию. Одной из причин выживаемости опухолевых клеток в условиях блокирования ангиогенеза может быть гетерогенность кровеносных сосудов. Формирование васкулярных каналов опухолевыми клетками (ОК) в отсутствие эндотелиальных клеток (ЭК) и фибробластов получило название васкулогенная мимикрия (ВМ). Целью данной работы явилось исследование молекулярных детерминант опухолевой клетки, позволяющей ей формировать васкулярные каналы.

Методы. В работе были использованы 2D- и 3D- культивирование клеток, формирование сосудисто-подобных структур (СПС) на Матригеле, ИГХ, ИЦХ, нокадаун гена, электрофорез и Вестерн блот, проточная цитофлуориметрия.

Результаты. Впервые в опухолевом материале больных светлоклеточным раком почки обнаружены васкулярные каналы, выстланные ОК.

Двойное окрашивание анти-CD31 антителами и PAS-реагентом наглядно продемонстрировало сайты сообщения сосудов, выстланных ЭК и ОК. Обнаружена высокая статистическая корреляция между появлением в опухоли ВМ и безрецидивным выживанием больных (p=0,05, $\chi^2=7,813$).

Использование нейтрализующих антител к VEGFR1, нокадаун VEGFR1, далее использование ингибиторов к предполагаемому нами адапторному белку — PKC — нокадаун двух его изоформ, подтверждение полученных результатов в экспериментальной модели опухоли позволило идентифицировать ранее не описанный в литературе сигнальный путь VEGFA/VEGFR1/PKC α , участвующий в кровоснабжении опухоли. В условиях анти-Notch терапии активируется альтернативное, независимое от эндотелия кровоснабжение опухоли — ВМ.

При этом в опухоли значительно увеличивается экспрессия маркеров метастазирования MMP-2 и VEGFR1, что свидетельствует о прогрессии опухоли в более агрессивный фенотип. Методом последовательного повышения дозы аранозы, направленного на утрату клетками программы клеточной гибели, была создана модельная клеточная линия меланомы, резистентная к аранозе.

Комбинирование ДНК-повреждающих агентов с нецитотоксическими концентрациями ЛХС1269, низкомолекулярного ингибитора ВМ, восстанавливает чувствительность резистентных клеток к апоптозу. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) при неконтактном культивировании с клетками меланомы приобретают некоторые характеристики ЭК и формируют СПС. Иницирует процесс формирования СПС VEGFA. Обучение МСК про.

Оценка эффективности ингибитора танкиразы как потенциального противоопухолевого средства для терапии колоректального рака

Я.А. Иваненков⁴, С.М. Ярцева^{1,4}, С.В. Леонов², А.Г. Мажуга⁴, А.С. Ерофеев^{1,4}, М.С. Веселов², Е.О. Игнатова³, Е.М. Трещалина³, П.В. Горелкин^{1,4}, А.Г. Шахбазян^{1,2}, Ш. Краусс⁵

Место работы: ¹ООО «Медицинские Нанотехнологии», г. Москва; ²Московский физико-технический институт

(государственный университет), г. Москва; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина», г. Москва; ⁴МГУ им. М. В. Ломоносова
e-mail: as@rcbio.ru

Введение. Гиперактивация Wnt-каскада встречается в широком спектре опухолей и ведет к усилению пролиферации, метастазированию и появлению у раковых клеток устойчивости к апоптозу. Танкираз — сигнальный белок семейства PARP, одна из основных биомаркеров в сигналинге Wnt. Ингибирование танкираз влияет на метаболизм раковых клеток и замедляет рост чувствительных опухолей — в первую очередь колоректальном раке с мутациями APC и KRAS, а также немелкоклеточном раке легких и других.

Цель. Доклиническая оценка эффективности потенциального противоопухолевого лекарственного средства на основе ингибитора танкираз.

Материалы и методы. Для оценки эффективности и специфичности воздействия было проведено исследование на панели белков семейства PARP и 320 киназ человека. Была исследована активность соединения на панели цитохромов и проведена оценка метаболической стабильности на клетках человеческих гепатоцитов и микросомах печени.

Исследования противораковой эффективности ингибитора танкираз *in vivo* были проведены на подкожных ксенографтах лимфолейкоза P388 и колоректального рака человека COLO320-DM у иммунодефицитных мышей BDF 1 [DBA2×C57Bl6j] (30 особей) и *balb/c nude* (34 особи) разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина». Ингибитор танкираз вводили мышам 10-кратно на 2—11 сутки после трансплантации.

Результаты. В тестах *in vitro* была отмечена высокая активность в отношении танкираз (биохимическая IC₅₀=6,3 nM, в клеточных моделях HEK293 IC₅₀=19 nM, SW480 IC₅₀=70 nM) и отсутствие ингибирования других белков семейства PARP (>10 мкМ). Исследование селективности соединения на панели 320 киназ в концентрации 10 мкМ показало лишь 4 киназы с >50% ингибированием (CLK2, MELK, PRKG1 и TSF1) и ни одной киназы с >90% ингибированием. Среди протестированных цитохромов P450 соединение ингибировало активность изоформ 3A4 и 2C9; в отношении изоформ CYP2C19, CYP1A и CYP2D6 активности не обнаружено (>25 мкМ).

In vivo, ингибитор танкираз показал торможение роста опухоли на 60% (*p*<0,05) при дозе 30 мг/кг на модели P388. На модели COLO320-DM при дозе 30 мг/кг ингибитор танкираз также показал длительное (9 дней после окончания лечения) ингибирование роста опухоли на 63% (*p*<0,05).

Заключение. Описанные результаты, а также результаты изучения общей и специфической токсичности, полученные в более поздних работах, позволяют продолжить доклиническое и/или начать клиническое изучение возможностей применения разработанного соединения в качестве противоопухолевого препарата.

В чем различие публикуемых данных диагностики злокачественных новообразований по данным официальной отчетности и баз данных раковых регистров России, работающих по международным стандартам

В. М. Мерабишвили¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

e-mail: bogdanova.k@mail.ru

Введение. В настоящее время в России только 8 административных территорий (работающих по нашим программам) осуществляют расчеты показателей наблюдаемой и относительной выживаемости. Никакой 5-летней выживаемости онкологических больных в среднем по России не существует. Контингенты больных, состоящие под наблюдением 5 и более лет, и это к показателю выживаемости отношения не имеет. Численность контингентов онкологических больных, официально составляющая более 3,4 миллионов, в большой степени — «мертвые души», что видно при анализе баз данных раковых регистров.

Цель. Провести сравнение показателей удельного веса ранних стадий по формам государственной отчетности и баз данных раковых регистров, работающих по программам лаборатории онкологической статистики НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и ООО «Новел».

Материалы и методы. Материалами исследования явились формы государственной отчетности и базы данных раковых регистров (БД ПРР). Использованы стандартные методы статистического анализа.

Результаты. Исследование показало, что все больший разрыв происходит при сравнении некоторых аналитических показателей с данными выживаемости онкологических больных. Административное давление на районных и областных онкологов приводит к тому, что, опасаясь выговоров и лишения квартальных премий, онкологи вынуждены подавать наверх искаженные данные, прежде всего, об удельном весе больных, выявленных в ранней стадии развития болезни, числе больных, выявленных активно, одногодичной летальности.

Представляем сравнительные данные в целом по России и некоторым ее административным территориям в сравнении с итогами расчета показателей выживаемости по 3 административным территориям СЗФО и ряда других административных территорий России, работающих по нашим программам. Для исследования использованы материалы государственных форм отчетности (ф. № 7,35) и реальные данные БД ПРР с расчетами выживаемости по ряду административных территорий. Официальные данные (государственной отчетности за 2016 год) свидетельствуют, что в среднем по России удельный вес ранних стадий превысил 50% и составил 54,7% (в некоторых территориях он был выше, вплоть до 65%). Сравнив эти данные с уровнем 5-летней выживаемости по доступным нам крупным административным территориям, мы могли бы ожидать уровень 5-летней выживаемости больных с I стадией заболевания не менее 90% (учитывая возможные другие причины смерти) и 80% со II-ой стадией). Но ни по одной из отобранных для сравнения административных территорий, мы такие результаты не получили.

Выводы. Таким образом, установлено, что удельный вес ранних стадий ЗНО, представляемый по итогам деятельности территориальных служб организации онкологической помощи больным, значительно превышает ее реальное состояние, как и численность контингентов.

Некоторые результаты апробации метода психологической реабилитации онкологических пациентов в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова

М. В. Вагайцева¹, К. О. Кондратьева¹, В. А. Чулкова¹, Т. Ю. Семиглазова¹, А. П. Карицкий¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ

e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

Общепризнанно сегодня, что онкологическое заболевание сопровождается серьезной психологической травмой для пациента. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова более сорока лет предоставляется профессиональная психологическая помощь для пациентов и членов их семей. Работа клинических психологов построена на сочетании индивидуальных психотерапевтических консультаций и групповой работы. Целью исследования является разработка программы психологической реабилитации онкологических больных на ранних этапах заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 20 пациентов: группа активного воздействия (10 пациентов), группа неактивного воздействия (10 пациентов). Психологическое состояние оценивалось с помощью следующих методик: Symptom Check List-90-Revised, ИТТ, ШАС, ЛД, ССП, Методика А. Эллиса и EORTC-QLQ-C 30.

Результаты. По результатам исследования выявлено значимое различие между показателями «качество жизни» в группе активного воздействия и группе сравнения: у пациентов, принимавших участие в программе реабилитации, наблюдается улучшение качества жизни (в среднем на 3 пункта по каждому показателю), в то время как в группе сравнения качество жизни незначительно ухудшается по некоторым параметрам (7 пациентов отмечают ухудшение «физического», «познавательного», «ролевого» параметров качества жизни в среднем на 2 пункта). По результатам интегративного теста тревожности, у пациентов группы активного воздействия значительно снижается «фобический компонент тревожности» (— 1,2 в среднем по группе), «тревожная оценка перспективы» (— 1,0 в среднем по группе) и «эмоциональный дискомфорт» (— 0,9 в среднем по группе). У пациентов группы сравнения, по результатам повторного тестирования, уровень тревожности по шкалам «эмоциональный дискомфорт», «астенический компонент тревожности», «тревожная оценка перспективы» значительно увеличивается (2,6 в среднем на группу). При этом по шкале «фобический компонент» в группе сравнения, как и в группе активного воздействия, наблюдается снижение тревожности (— 0,5 в среднем по группе), что может говорить о спонтанной разрядке тревожно-фобических реакций пациента в ситуации болезни.

Заключение. 1. Психотерапевтическое воздействие на ранних этапах онкологического заболевания позволяет выявить и нивелировать острые эмоциональные реакции; является профилактикой ПТСР/ПТР в отдаленном периоде. 2. Пациенты, получившие психотерапевтическую поддержку на ранних этапах заболевания, демонстрируют адаптивное поведение и высокий уровень комплаенса.

Эмоциональное выгорание врачей-онкологов и среднего медицинского персонала онкологического диспансера

Я.А. Копытина¹

Место работы: ¹ГУЗ ООД №2

e-mail: kopitinaya@ood2.ru

Проблема эмоционального выгорания у медиков затрагивается разными авторами как в контексте личностной деструкции, так и с точки зрения профессиональной эффективности. На специалистов-медиков возлагается большая ответственность за жизнь и здоровье человека. Врачи-онкологи и средний медицинский персонал отделений онкологии — люди в высокой степени подверженные этому синдрому. Данный

факт свидетельствует о необходимости постоянной работы по диагностике и профилактике синдрома эмоционального выгорания в каждом конкретном лечебном учреждении. Задачи исследования: проанализировать синдром эмоционального выгорания врачей и среднего медицинского персонала в зависимости от образования, интенсивности взаимодействия с пациентами, стажа работы; выявить ресурсы для построения работы по профилактике СЭВ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 респондентов различных отделений онкологического диспансера (23 человека — средний медперсонал, 47 человек — врачи). Наиболее многочисленной в нашем исследовании оказалась группа врачей с существенным медицинским стажем (свыше 10 лет). Для диагностики уровня эмоционального выгорания использовалась методика диагностики уровня «Эмоционального выгорания» В.В. Бойко. Для анализа отношения медиков к синдрому эмоционального выгорания и выявления основных инструментов, используемых респондентами в профилактике данного явления, использовалась специально разработанная анкета. Математическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSS.

Результаты. Абсолютное большинство исследуемых медиков показали приемлемый уровень показателя напряжения. Однако 4 человека имеют результаты, указывающие на острый период данной фазы эмоционального напряжения. Среди врачей показатели «общего напряжения» выше, в том числе и по доле респондентов, которые в данный момент находятся в состоянии стресса. Анализ выраженности структурных компонентов фазы напряжения показал, что наиболее значимый «вклад» вносят переживание медиками психотравмирующих обстоятельств. На втором месте по значимости — симптомы тревоги и депрессии. Завышенные показатели, указывающие на сформированность фазы резистенции, выявлены у 14 человек, что составляет 20% от общего числа исследуемых специалистов (3 человека — средний медицинский персонал, 11 человек — врачи). Таким образом, можно сказать, что проявления фазы резистенции эмоционального выгорания более характерны для врачей клиники, чем для медсестер. Наиболее ярким признаком сформированности фазы резистентности для исследуемой группы медиков является симптом «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование». Проявляется это в том, что профессионал перестает улавливать разницу между двумя принципиально отличающимися явлениями: экономичное проявление эмоций и неадекватное избирательное эмоциональное реагирование. При этом специалисту чаще всего кажется, будто он поступает допустимым образом. Однако пациент фиксирует иное — эмоциональную черствость, неучтивость, равнодушие. Анализ показателей исследуемых медиков по шкале «истощение» показал относительное сходство результатов для врачей и медсестер. В фазе эмоционального истощения в исследуемой группе находится 8 медиков: 3 человека — это медсестры, 5 человек — врачи. Проявления синдрома не связаны с общим медицинским стажем исследуемых. А вот со стажем работы в текущей должности и в одном и том же лечебном учреждении определенная зависимость выявлена. Чем дольше медик работает в данной клинике без смены должности, тем более вероятны у него проявления общего напряжения (коэффициент корреляции Пирсона = 0,752**). Сами медики факт эмоционального выгорания воспринимают в целом как часть профессии. 34% считают, что факт и проявления эмоционального выгорания не важны, если речь идет о профессионале. Среди врачей данного мнения придерживаются 18 человек, среди среднего медицинского

персонала — 6 человек. 18% считают, что медиков без проявлений эмоционального выгорания просто не бывает (норма для данной профессии). При анализе субъективных оценок специалистами собственной рабочей нагрузки мы выявили следующую зависимость: чем больше времени в структуре рабочего дня занимает непосредственное общение с пациентами, тем чаще специалисты отмечают, что подвергаются перегрузкам (коэффициент корреляции Пирсона = 0,286*). Одной из задач нашего исследования был поиск ресурсов для профилактики и борьбы с проявлениями синдрома эмоционального выгорания. Среди значимых факторов, повышающих работоспособность, значительная часть специалистов указали на важность понимающего («человечного») руководителя. Причем, чем больше медицинский стаж специалиста, тем значимее для него критерий личностного отношения со стороны руководителя (корреляция Пирсона 0,425**). Четко сформулированные задачи являются дополнительным фактором, способствующим повышению общей работоспособности, и могут выступать фактором профилактики проявлений синдрома для абсолютного большинства врачей (100%) и значительной части среднего медицинского персонала (40%). Финансовые поощрения, как дополнительный фактор мотивации и повышения работоспособности, указали многие респонденты, однако особо значимым этот инструмент является для медиков в возрасте от 31 до 50 лет. Значительное число медиков отметили, что обучающие проекты могут стать одним из инструментов профилактики эмоционального выгорания. Ответ «конечно» или «возможно» выбрали 65% специалистов. Однако стоит отметить, что 5 человек из участников исследования выбрали вариант ответа «обучение — это дополнительное обременение». Таким образом, можно сделать вывод, что обучение как инструмент в работе по профилактике синдрома эмоционального выгорания должен применяться строго индивидуально. В противном случае дополнительное обучение может дать обратный эффект.

Заключение. Проведенное исследование показало актуальность проблемы эмоционального выгорания для всех категорий медицинских работников, а также выявило ресурсы для построения работы по профилактике. Выявленные закономерности позволят руководству онкологического диспансера индивидуализировать подобную работу.

Опыт внедрения скрининга колоректального рака в рамках городской программы диспансеризации взрослого населения

Е.В. Смирнова¹, В.В. Дудка¹, А.В. Семенов¹, А.В. Седнев¹, Д.Е. Попов¹, С.В. Васильев¹

Место работы: ¹СПб ГБУЗ Городская больница №9
e-mail: dr.smirnova09@gmail.com

Актуальность. Заболеваемость колоректальным раком пока не имеет тенденции к снижению. Доля запущенных форм опухолей достигает 50%. Исправить ситуацию позволит лишь внедрение эффективных скрининговых программ.

Цель. Оценка эффективности пилотной программы скрининга колоректального рака с использованием иммунохимического теста определения скрытой крови в кале.

Материалы и методы. В двух районах Санкт-Петербурга проведен сбор информации и сравнительный анализ данных о ходе диспансеризации взрослого населения за 2015–2016 гг. в части, касающейся ранней диагностики колоректального рака и предраковой патологии. В одном из районов традиционная реакция Грегерсена (FOBT) была

заменена на иммунохимический тест (FIT, «Colon View», Финляндия). При положительных результатах обследуемым предлагалась процедура ФКС. Анализировались эффективность тестов, приверженность обследуемых порядку диспансеризации, трудности проведения и итоги.

Результаты. Реакция Грегерсена была выполнена у 8 750 человек. Положительный тест выявлен у 148 (1,7%). ФКС проведена в 95 (64,2%) случаях. У 1 человека (1%) выявлен рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, у 10 (10,5%) — воспалительные заболевания толстой кишки, у 84 человек (88,4%) результат теста оказался ложноположительным. FIT выполнена у 9 365. Положительный тест выявлен у 1 017 человек (10,85%). ФКС проведена в 365 (35,9%) случаях. У 274 (75%) была выявлена патология толстой кишки. Из них у 15 пациентов (4,2%) — рак толстой кишки, у 172 человек (72%) — полипы, у 87 (23,8%) — воспалительные заболевания толстой кишки. У 91 человека (24,9%) патологии толстой кишки не выявлено.

Заключение. FIT-тест обладает значительно большей чувствительностью в определении скрытой крови в образцах стула, чем FOB-тест. Организационные вопросы выполнения эндоскопического этапа скрининга окончательно не решены.

Первое проспективное исследование эффективности применения неоадьювантной фотодинамической терапии с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи

М.Ю. Мяснянкин¹, М.Л. Гельфонд¹, И.А. Балдуева¹, В.В. Анисимов¹, Г.И. Гафтон¹, А.К. Носов¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: oncologmisha@gmail.com

Рост заболеваемости населения меланомой кожи, высокий риск развития рецидива, неудовлетворительные показатели выживаемости больных диктуют необходимость совершенствования методов лечения пациентов с данной онкопатологией.

Цель. Определение клинической эффективности неоадьювантной фотодинамической терапии (неоФДТ) при использовании производных хлорина е6 (радахлорин) с последующим хирургическим лечением больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Проанализированы данные 458 больных меланомой кожи (клиника НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). Дизайн исследования — одноцентровое, проспективное, контролируемое, когортное. В основную группу включено 53 пациента, которым на опухоль до хирургического лечения проведена неоФДТ (50 мг радахлорина, лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, общая поглощенная световая доза 300 Дж/см²); в контрольную — 405 прооперированных больных меланомой кожи. Оценка состава иммунокомпетентных клеток в периферической крови проводилась до лечения и через 7 дней после операции на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm). По стандартной методике проведено иммуногистохимическое исследование маркеров локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелперов CD4, Т-киллеров CD8), апоптоза (bcl², p53), эндотелия сосудов (CD31).

Результаты. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов основной группы составили 96% и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов — 72% и 62% соответственно (p=0,02). Медиана общей выживаемости основной группы на период наблюдения не достиг-

нута. При анализе иммунного статуса в основной группе выявлено статистически значимое повышение содержания: CD3 CD19 — ($p=0,019$), CD3 CD8 ($p=0,026$), CD3 CD4 HLADR ($p=0,05$), CD3-CD16 CD56 ($p=0,002$), CD19 CD3- ($p=0,021$). В 31% (4/13) случаях выявлены микроскопические признаки акантолиза и некроза. Иммуноокрашивание CD31 определило неоднородность распределения кровеносных сосудов. Выраженная экспрессия p53 выявлена в 23% (3/13), bcl2 — в 75% (9/12) случаях. Среднее содержание в перитуморальной области опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) CD4 и CD8, 357 и 423 соответственно.

Заключение. 1. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания. 2. НеоФДТ способствует активации иммунной системы. 3. Фотодинамическое действие радахлорина обусловлено разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток, локальной иммуномодуляцией.

Математическая модель расчета эффективности иммунотерапии у больных меланомой кожи

Е.Ю. Златник¹, С.С. Кочуев¹, А.А. Демидова¹, Г.И. Загора¹, И.А. Новикова¹, Ю.В. Пржедецкий¹, В.В. Позднякова¹

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, ФГБУ ВО «РосГМУ» МЗ РФ

e-mail: kochuev7@gmail.com

Цель. Разработка математической модели для расчета эффективности иммунотерапии интерфероном 2α у больных меланомой (МК).

Материалы и методы. Исследовали образцы тканей опухоли и перитуморальной зоны (ПЗ) 56 больных МК. Для исследования факторов локального иммунитета в гомогенатах тканей опухоли и ПЗ определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACS Cantoll (BD). Для анализа ДНК в ткани опухоли использован проточный цитометр FACS Cantoll (Becton Dickinson, USA) и CycleTESTTMPLUS DNA ReagentKit. Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы ModFit LT, позволяющей анализировать плоидность и распределение клеток опухоли по фазам клеточного цикла и детализировать число клеток в фазах S и G2 + M. Полученные данные подвергли статистической обработке с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Математическую модель разрабатывали методом логистической регрессии. Поиск предикторов осуществляли с помощью ROC-анализа при оценке популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, ДНК-цитометрических параметров опухоли у пациентов с учетом наличия или отсутствия прогрессирования заболевания. Время наблюдения составило от 3 до 24 месяцев, в течение которого оценивали длительность бессобытийного периода. Для каждого показателя построена ROC-кривая, площадь под которой (AUC) определяла качество теста.

Результаты. Статистическая значимость была установлена для содержания CD3+, CD (16+56) +, CD19+ клеток, CD4+/CD8+ в ткани опухоли, распространенности опухолевого процесса, наличия или отсутствия анеуплоидных клеток. Площадь под ROC-кривой для CD3+ составила 0,902, CD (16+56) + 0,83, CD19+ 0,804, CD4+/CD8+ 0,846, что характеризует все показатели как статистически значимые. Методом логистической регрессии получено уравнение расчета коэффициента K, критический уро-

вень которого равен 0,5. При превышении данного значения у пациентов, проходивших иммунотерапию, в период наблюдения прогрессирования не отмечено. В связи с этим возможно использование данных критериев для расчета эффективности иммунотерапии.

Заключение. Итак, разработана математическая модель, при помощи которой возможно рассчитать эффективность иммунотерапии интерфероном 2α по статистически значимым критериям локального содержания CD3+, CD (16+56) +, CD19+ клеток, CD4+/CD8+ в ткани опухоли и использовать совокупность их значений для расчета коэффициента K, по уровню которого оценивается эффективность адъювантной иммунотерапии.

Тактика лечения аневризм брюшной аорты у больных с сопутствующей онкологической патологией

А.В. Торба¹, П.В. Мирошниченко¹, Е.В. Калинин¹, В.В. Долгополов¹

Место работы: ¹Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск, Луганская Народная Республика

e-mail: dr-dolgoplov@mail.ru

Цель. Обобщить опыт лечения больных с аневризмой абдоминальной аорты (ААА) и сопутствующей онкопатологией.

Материалы и методы. Мы располагаем опытом лечения 24 таких больных за период с 2003 по 2016 гг. Возраст больных колебался от 42 до 84 лет. Мужчин было 17, женщин — 7. ААА II типа по А.В. Покровскому отмечалась у 17 больных, III типа — у 7. ААА сочеталась с онкологическими заболеваниями различной локализации: рак поджелудочной железы — 2, рак желудка — 1, рак поперечно-ободочной кишки — 9, рак прямой кишки — 2, рак почки — 8, рак тела матки — 1, рак надгортанника — 1. Все больные входили в III клиническую группу.

Результаты. Были выполнены следующие операции: резекция аневризмы аорты, гастрэктомия — 1 больной; резекция аневризмы аорты, панкреатодуоденальная резекция — 1; резекция аневризмы аорты, резекция хвоста и тела поджелудочной железы — 1; резекция аневризмы аорты, экстирпация матки — 1; резекция аневризмы аорты, брюшно-анальная резекция прямой кишки — 2; резекция аневризмы аорты, гемиколэктомия — 6; резекция аневризмы аорты, нефрэктомия — 8; резекция аневризмы аорты, правосторонняя гемиколэктомия, правосторонняя адреналэктомия — 1; резекция аневризмы аорты, правосторонняя гемиколэктомия, правосторонняя нефрэктомия — 2. Произведено 17 линейных протезирований аорты и 7 аортобифеморальных. Во всех случаях обязательно выполнялась расширенная лимфодиссекция. Операции проводились комбинированной бригадой в составе ангиохирурга и онколога. Первично выполнялся сосудистый этап операции. После выполнения резекции и протезирования аневризмы аорты и тщательной перитонизации и изоляции протеза проводился онкологический этап операции. Обсуждение: послеоперационной летальности и послеоперационных осложнений не было. В отдаленном периоде умерли 6 больных: 1 больной с раком желудка через 1 год, 1 больной с раком головки поджелудочной железы через 2,5 года, 2 больных с раком почки через 3 и 4 года. Перечисленные больные умерли от пролонгации заболевания. Хорошая предоперационная подготовка, а также тщательное планирование операции с учетом всех хирургических и анестезиологических рисков

позволили добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов.

Выводы. 1. Наличие курабельной онкопатологии у больных с ААА не является противопоказанием к оперативному лечению. 2. Тщательная подготовка и учет операционных рисков позволяет достичь удовлетворительных результатов. 3. Лечение сочетаний ААА с сопутствующей онкопатологией целесообразно.

Лечение больных раком большого дуоденального сосочка: проблемы и перспективы

Ю.И. Патютко¹, Д.В. Подлужный¹, А.Г. Котельников¹, С.Б. Поликарпова², Н.Е. Кудашкин¹, Е.А. Мороз¹, Е.В. Ястребова²

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина», Москва; ²Первый МГМУ им И.М. Сеченова
e-mail: alyona20.03@mail.ru

По поводу рака большого дуоденального сосочка (БДС) прооперирован 241 больной: 122 (50,6%) мужчины и 119 (49,4%) женщин в возрасте от 20 до 77 лет (медиана 57 лет). Характер операции: стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР), расширенная ГПДР, привратник-сохраняющая ПДР (ППДР).

Результаты. Из 241 больного у 236 подтверждена аденокарцинома разной степени дифференцировки, у 2 — смешанный рак, у 3 — нейроэндокринный. Распределение по стадиям: IA — 4,6%, IB — 27,8%, IIA — 29,5%, IIB — 18,3%, III — 10,4%, IV — 7,1%. Радикальная операция — 83% больных, паллиативная (метастазы в печени) — у 17%. Уровень послеоперационных осложнений — 51,7%, из них в 18,7% случаев — за счет формирования панкреатического свища. Летальность — 9,6% всех оперированных, из них в 32% случаев причиной смерти был панкреонекроз. От прогрессирования заболевания в отдаленные сроки к настоящему времени умерло 65% оперированных. С 2009 г. 34 больным проводилась адъювантная химиотерапия (преимущественно по схеме XELOX). Нами выполнен пересмотр 116 гистологических препаратов с проведением иммуногистохимического исследования в сомнительных случаях, по результатам которого больные были разделены по патоморфологическому подтипу опухоли на интестинальный — 49,1%, панкреато-билиарный — 48,3% и нейроэндокринный — 2,6% подтипы рака БДС. Общая актуальная выживаемость больных с интестинальным и панкреато-билиарным подтипами рака БДС составила: 1-летняя — 885% и 766%, 3-летняя — 767% и 528%, 5-летняя — 678% и 428%, медиана 73 и 37 месяцев соответственно ($p < 0,05$). При сравнении показателей выживаемости у больных с интестинальным подтипом рака БДС с адъювантной химиотерапией (аХТ) и без нее актуальная выживаемость составила: 1-летняя — 909% и 905%, 3-летняя — 7516% и 807%, 5-летняя — 7516% и 719% соответственно ($p > 0,05$). При сравнении показателей выживаемости у больных с панкреато-билиарным подтипом рака БДС с аХТ и без нее актуальная выживаемость составила: 1-летняя — 8613% и 747%, 2-летняя — 7217% и 578% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Стандартом лечения больных раком БДС остается панкреатодуоденальная резекция. Выживаемость больных с интестинальным подтипом рака БДС статистически значимо лучше по сравнению с больными с панкреато-билиарным подтипом ($p < 0,05$) и не зависит от наличия адъювантной химиотерапии. У больных с панкреато-билиарным подтипом рака БДС применение адъювантной химиотерапии статистически достоверно улучшает показатели выживаемости ($p < 0,05$).

Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени

Д.В. Подлужный¹, Ю.И. Патютко¹, Н.Е. Кудашкин¹, С. Дин¹
Место работы: ¹Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва
e-mail: dxdrexue@163.com

Цель. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, находившихся на хирургическом лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2000 по 2016 гг. Средний возраст пациентов составил 52 года (от 22 до 78 лет). Соотношение полов М:Ж — 38:62. Локализация первичной опухоли: 1) тело и хвост поджелудочной железы — 25 больных (25%); 2) подвздошная кишка — 15 больных (15%); 3) первичный очаг не выявлен (первичное поражение печени?) у 13 больных (13%); 4) головка поджелудочной железы — 10 больных (10%); 5) тощая кишка — 9 больных (9%); 6) бронхо-легочная система — 7 больных (7%); 7) прямая кишка — 6 больных (6%); 8) слепая кишка и аппендикс — 6 больных (6%); 9) желудок — 3 больных (3%); 10) 12-перстная кишка — 2 больных (2%); 11) желчный пузырь — 2 больных (2%); 12) почка — 2 больных (2%). У 10 пациентов были проявления карциноидного синдрома.

По степени злокачественности: G1 — 16 (16%); G2 — 55 (55%); G3 — 14 (14,0%); у 15 больных данных не получено. 74 (74%) пациента имели множественное метастатическое поражение печени, 58 (78,4%) из них — с биллобарными метастазами. 79 (79%) больным выполнено радикальное вмешательство, 18 пациентов были повторно оперированы по поводу метастазов в печени. В 49 случаях выполнялось комбинированное вмешательство (удаление первичного очага и метастазов в печени). 42 пациентам выполнены обширные резекции, а у остальных 58 они носили экономный характер.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 44 (44%) пациентов. В раннем послеоперационном периоде погибло 2 человека. Медиана общей выживаемости составила 142 мес., 5-летняя выживаемость — 83%. (медиана наблюдения 59 мес.). В случае выполнения радикальной операции медиана общей выживаемости — 140 мес., при циторедуктивном вмешательстве — 105 мес. ($p = 0,784$). При оценке общей выживаемости в зависимости от степени злокачественности выявлено: при G1 медиана составила 177 мес.; при G2 — 147 мес.; G3 — 97 мес. ($p = 0,145$). У пациентов с солитарным поражением печени медиана общей выживаемости составила 154 мес., при множественном поражении — 111 мес. ($p = 0,368$).

Выводы. Хирургическое лечение пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени имеет приемлемый уровень послеоперационных осложнений и летальности. Вопрос о необходимости выполнения циторедуктивных вмешательств и их оптимальном объеме, а также показаниях к проведению операции при низкодифференцированном нейроэндокринном раке требует дальнейшего изучения.

Зависимость химиочувствительности колоректального рака от эпителиально-мезенхимального перехода

Н.И. Игнатова¹, И.Н. Дружкова¹, М.В. Ширманова¹, Н.Н. Проданец¹, Е.В. Загайнова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России
e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Цель. Исследование влияния эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) на химиочувствительность клеток колоректального рака к стандартным препаратам, применяемым в клинической практике.

Материалы и методы. На первом этапе работы использованы стандартные клеточные линии колоректального рака человека HCT116 и HT29. Установление ингибирующих концентраций (IC50) для иринотекана, оксалиплатина и 5-фторурацила проводили с помощью МТТ-теста через 72 часа. Индукция ЭМП проводилась у HT29 с использованием StemXVivo™ EMT Inducing Media Supplement. Выявление экспрессии маркеров ЭМП Е-кадгерина, Ki-67 проводили методом иммуноцитохимии. Миграцию клеток изучали по скорости «заживления» монослоя. На втором этапе проведено выделение временных клеточных культур из операционного материала. Для 14 временных культур была установлена химиочувствительность и степень выраженности ЭМП. Окрашивание парафиновых срезов опухолей пациентов на наличие Е-кадгерина проводили стандартными методами иммуногистохимии.

Результаты. Установлено, что стандартные клеточные линии HCT116 и HT29 отличаются по чувствительности к исследуемым препаратам. Клеточная линия HCT116 была более чувствительна ко всем препаратам по сравнению с HT29 и имела признаки ЭМП. Индукция ЭМП у HT29 сопровождалась изменением морфологии клеток, а также усилением скорости миграции («заживление монослоя» у ЭМП-ндуцированной линии проходило в 3 раза быстрее), пролиферации (в 2,3 раза больше Ki-67 позитивных клеток) и снижением экспрессии Е-кадгерина. По результатам оценки величины IC50 установлено увеличение химиочувствительности клеточной линии HT29 в результате индукции ЭМП ко всем тестируемым препаратам. Также установлена более высокая химиочувствительность временных культур клеток с признаками ЭМП, полученных из образцов опухолей пациентов. Наличие ЭМП у временной культуры коррелировало с экспрессией Е-кадгерина в гистологическом срезе той же опухоли.

Заключение. Таким образом, нами впервые была продемонстрирована зависимость химиочувствительности от ЭМП на стандартных клеточных линиях колоректального рака при индукции ЭМП *in vitro* и на временных первичных культурах клеток, выделенных из опухолей толстой кишки и метастазов в печень. Полученные данные указывают на потенциальную возможность использования Е-кадгерина в качестве прогностического критерия химиочувствительности при выборе химиотерапии для пациентов с колоректальным раком. Работа поддержана РНФ (проект № 14-25-00129-П).

Улучшение ранней диагностики рака желудка

А. Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Алтайский государственный медицинский университет

e-mail: evp59@bk.ru

Несмотря на внедрение новых методов обследования пациентов, в последние годы существенного улучшения ранней диагностики и снижения запущенности рака желудка не произошло. Это связано с тем, что многие методы, позволяющие обнаружить злокачественные новообразования желудка в самом начале своего развития, очень дорогостоящие и для массового применения недоступны, используемые же в рутинной практике выявить рак желудка в ранней стадии в большинстве случаев не могут. Нами предложен двух-

этапный подход к ранней диагностике рака желудка. На первом этапе осуществляется формирование группы пациентов с высоким или абсолютным (100%) онкологическим риском, а затем в ней проводится целевой углубленный поиск злокачественного новообразования желудка. Формирование группы высокого и абсолютного риска рака желудка проводится путем составления индивидуальной карты факторов риска данного заболевания у конкретного пациента, заполнением таблицы влияния этих факторов на развитие заболевания с последующим определением величины онкологического риска по оригинальной формуле. В качестве факторов риска рака желудка взяты все уже доказанные факторы для этого заболевания (отягощенная наследственность, особенности питания, наличие *Helicobacter* и др.). Определена степень влияния каждого (в баллах). Опытным путем на 10 000 больных злокачественными новообразованиями и 5 000 здоровых (контроль) установлено 6 уровней риска рака желудка: 0 уровень (риск отсутствует) — зарегистрирован у 17,35% в контрольной группе и у 0% больных раком желудка; I уровень (низкий) установлен у 51,1% в контрольной группе и у 7,45% больных; II уровень (пониженный) — 19,5% в контрольной и 14,9% больных; III уровень (среднепопуляционный) — соответственно 4,95% и 11,2%; IV (повышенный) — у 4% и 27,1%; V (высокий) — у 2,8% и 19,1% и VI (абсолютный) не зарегистрирован в контрольной группе (0%) и обнаружен у 7,5% больных раком желудка. Мы рекомендуем включить во второй этап углубленных исследований пациентов, имеющих III—VI уровни риска, которые наблюдаются у более чем 80% больных раком желудка; в группе здоровых они зарегистрированы лишь у 10%. Предложенный метод позволил сформировать в КГБУЗ АКОД регистр предрака высокого риска (8 278), при углубленном обследовании выявлено 443 больных ЗН, из них с I—II стадией — 97,5%, в том числе при раке желудка — у 44. Данный подход позволит резко снизить контингент пациентов на дорогостоящие, углубленные исследования (в 10 раз) и повысить эффективность проводимых профосмотров.

Анализ мутаций в гене BRAF в циркулирующей опухолевой ДНК с помощью биологических микрочипов

М. А. Емельянова¹, Е. Н. Тельшева², Г. П. Снигирева², О. О. Рябая³, К. В. Орлова³, И. С. Абрамов¹, Л. Г. Гукасян¹, А. С. Заседателев¹, Т. В. Наседкина¹

Место работы: ¹ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук; ²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

e-mail: emel_marina@mail.ru

Цель. Меланома является одной из самых опасных форм рака за счет быстрого прогрессирования. Для ее лечения используют таргетные ингибиторы протеинкиназы BRAF и ее непосредственных эффекторов — MEK1/2. Данные препараты назначаются только пациентам с мутациями в гене BRAF, поэтому его предварительный молекулярно-генетический анализ является обязательным. Как правило, для исследования используется ДНК, выделенная из ткани опухоли, полученной в результате биопсии. Однако такой подход имеет ряд недостатков, прежде всего за счет инвазивности данной процедуры. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)

имеет большой потенциал в диагностике, прогнозе и последующем наблюдении за пациентами из-за низкой инвазивности и возможности быстро и без вреда для пациента проводить исследование.

Материалы и методы. Ранее нами был разработан биологический микроип для анализа соматических мутаций в гене BRAF (V600E [с. 1799T>A], V600M, V600K, V600R, V600D, V600E [с. 1799_1800delTGinsAA]) в опухолевой ткани. В ходе данной работы он был адаптирован для анализа мутаций и в цоДНК. Для преимущественной амплификации мутантной ДНК на фоне избытка ДНК дикого типа использовали LNA-блокирующую ПЦР. Длина ПЦР-продукта составляла 74 п. о., что позволило успешно анализировать деградированную ДНК. Полученные ампликоны служили матрицей на втором этапе ПЦР, в результате которого получали одноцепочечный флуоресцентно-меченный ПЦР-продукт, который затем гибридизовали с аллель-специфичными олионуклеотидами, иммобилизованными на биочипе. Метод был протестирован на 30 контрольных образцах ДНК, выделенных из опухолевой ткани, и 19 образцах цоДНК. Генотип контрольных образцов был предварительно определен секвенированием по Сенгеру. ЦоДНК была выделена из 2–5 мл плазмы, полученной от пациентов до хирургического вмешательства.

Результаты. Генотипы всех контрольных образцов были определены корректно. Также мы протестировали 19 образцов цоДНК у пациентов с метастатической меланомой с известным статусом BRAF: 12 опухолей были мутированы и 7 были WT. Мутации были обнаружены в 10/12 образцах цоДНК у пациентов, имеющих мутацию BRAF в опухоли, и ни в одном из 7 образцов цоДНК у BRAF WT пациентов. Метод позволяет детектировать мутацию, если ее доля в образце $\geq 0,2\%$.

Заключение. Предложенный метод идентификации соматических мутаций в гене BRAF в цоДНК на основе технологии биочипов является эффективным и простым в применении. Работа выполнена при поддержке гранта президента Российской Федерации (# МК-2519.2017.4).

Изменение профиля экспрессии ключевых генов онкогенеза при различных стадиях колоректального рака

У. Станоевич^{1,2}, В.К. Боженко¹, М.В. Захаренко¹, И.Д. Троценко², Т.В. Крашихина², В.А. Солодкий¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва, Россия; ²Кафедра онкологии и рентгенодиагностики медицинского факультета Российского университета дружбы народов, Москва, Россия
e-mail: 8158791@gmail.com

Цель. Поиск молекулярно-генетических факторов прогноза клинического течения колоректального рака (КРР).

Материалы и методы. Методом ПЦР в реальном времени проанализирован уровень экспрессии 64 генов, ответственных за пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, адгезию, ремоделирование межклеточного матрикса, маркеров и факторов врожденного и приобретенного иммунитета, рецепторов эстрогенов и прогестерона, ароматазы, в 261 образце ткани толстой кишки (132 образцах ткани опухоли и 129 образцах слизистой оболочки толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста (МНТ), полученных от тех же пациентов). Группы сравнения сформированы в зависимости от поставленной задачи: глубина инвазии первичной опухоли (T1, T2, T3, T4), наличие регионарных (N0, N+) и отдаленных

метастазов (M0, M+), прогрессирование заболевания. Средние сроки наблюдения — $31,4 \pm 15,2$ мес.

Результаты. При определении уровня экспрессии изучаемых генов в зависимости от глубины инвазии не выявлено каких-либо достоверных изменений в группах T1, T2 и T3 как в ткани опухоли, так и в МНТ, тогда как при уровне инвазии T4 выявлено большое количество генов, достоверно ($p < 0,05$) отличающих данную группу от остальных, как в ткани опухоли (CD56, MMP2, GNL1, IL2, BAX, LIF, IL7, CD45, TLR4, SCUBE2, IL2Ra, IL15, CD68, VEGFA165, IL12a, LGALS1, IL6, PAPP, LIFR, CD69, COX-2), так и в МНТ (SCUBE2, CD56, BAX, IL15, PTEN, GNL1, LGALS1, LIF, IL12a, PAPP). При анализе экспрессии генов в сравниваемых образцах в зависимости от наличия пораженных лимфатических узлов обнаружена ассоциированность регионарных метастазов с повышением ($p < 0,05$) экспрессии CCND1 и P16 в ткани опухоли и повышением ($p < 0,05$) KI 67 и снижением IL6 в МНТ. Наличие отдаленных метастазов ассоциировалось с достоверным ($p < 0,05$) изменением уровня экспрессии 12 из изученных 64 генов в ткани первичной опухоли (BAX, TGF- β , TLR4, P16I, GNL1, GATA3, IGF1, IL7, LIFR, CD45, HLA-G5, IL6, LIF) и P14 и TGF- β в МНТ. Прогрессирование заболевания также характеризуется ($p < 0,05$) изменением экспрессии большого количества генов в ткани опухоли (P16, IL7, IL2, BAX, CD56, MMP11, IL12a, TLR4, CD45, GNL1, LIFR, IL15, MMP2, IL2Ra, CD69), а также МНТ (CTSL2, CCNB1, MYBL2, TERT, GREM1, CYP19A).

Заключение. Установлен профиль экспрессии генов, ассоциированный с глубиной инвазии, наличием регионарных и отдаленных метастазов и прогрессированием как в ткани самой первичной опухоли, так и в слизистой оболочке толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста больного КРР.

Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*) у онкологических больных

В.В. Агинова¹

Место работы: ¹ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж № 1», г. Москва

e-mail: in_ter68@inbox.ru

Цель. Анализ резистентности энтерококков, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных, к антибиотикам для определения стратегии их дальнейшего использования в клинике.

Материалы и методы. Проанализировано 1 419 штаммов энтерококков, выделенных от онкологических больных, имевших различные инфекционные осложнения в период 2014–2016 гг. Идентификация микроорганизмов и оценка их чувствительности к антибактериальным препаратам производилась с помощью современных автоматизированных систем: Vitek-2, WalkAway, MS MALDI TOF.

Результаты. Общее количество *E. faecalis* и *E. faecium* снизилось с 489 штаммов в 2014 г. до 417 штаммов в 2016 г. ($p < 0,001$). Число ампициллин-резистентных штаммов было минимальным для *E. faecalis* и составило 8%, что позволяет рассматривать аминопенициллины, в том числе ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат, как препараты выбора для лечения инфекций, вызванных этим возбудителем. Напротив, почти все штаммы *E. faecium* были резистентны к ампициллину, за исключением 2016 г., когда их количество снизилось до 51,9%, оставаясь в целом

высоким, что не позволяет использовать аминопенициллины в качестве препарата выбора для лечения инфекций, вызванных *E. faecium*. В отношении антибиотика из группы липопептидов-даптомицина сохраняется высокая чувствительность штаммов *E. faecalis* — только 2–5% резистентны, однако настораживает рост резистентности к *E. faecium* — с 10% до 36% ($p < 0,0001$). Поэтому назначение даптомицина должно быть строго ограничено результатами антибиотикограммы. Нерациональное применение ванкомицина индуцирует появление в клинике ванкомицин-резистентных штаммов (VRE). Количество VRE колебалось от 3 до 8% ($p > 0,05$). Препаратом выбора для лечения VRE является линезолид. В 2014 г. появились первые линезолид-резистентные энтерококки (LRE), а в 2016 г. их было уже 15. Крайне низкое количество VRE позволяет продолжать использовать ванкомицин в клинике. Появление LRE требует строго ограничить назначение линезолида только инфекциями, вызванными VRE.

Заключение. Среди энтерококков не отмечено нарастания VRE и LRE, однако их общее количество за весь период наблюдения составило 67 штаммов VRE и 21 штамм LRE, хотя в целом относительное количество VRE было невелико (2–7%), что позволяет использовать ванкомицин для эмпирической терапии. Использование линезолида должно быть строго ограничено как антибиотика резерва для лечения инфекций, вызванных VRE. Ампициллин/сульбактам показал хорошую активность и отсутствие нарастания резистентности в отношении *E. faecalis*, поэтому может быть использован в первой линии терапии инфекций, вызванных этим возбудителем. Использование даптомицина также должно быть ограничено инфекциями, вызванными VRE. Число резистентных случаев к даптомицину составило до 5% для *E. faecalis* и 36% для *E. faecium* в 2016 г.

Место инфекций, вызванных *Candida* spp, в онкологической клинике

И.Н. Петухова¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Определить место грибковых инфекций, вызванных *Candida* spp., в структуре нозокомиальных инфекций у онкологических больных.

Материалы и методы. Были выделены 4 532 штамма (шт.) микроорганизмов из биоматериалов от онкологических больных в течение 12 месяцев (2016–2017). Место *Candida* spp. определено среди следующих микроорганизмов (включая мультирезистентные шт.): *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. Эти штаммы выделены из 993 биоматериалов, включая кровь (95 шт.), мочу (322 шт.), раневое отделяемое (304 шт.), мокроту и материал, полученный при бронхоскопии (271 шт.). Идентификацию шт. и определение чувствительности проводили на анализаторах: MS Maldi Tof, WalkAway, Vitek 2.

Результаты. *K. pneumoniae* была выделена в 15,3% (680/4 532), *E. coli* — 1,7% (81/4 532), *P. aeruginosa* — 8,0% (366/4 532), *A. baumannii* — 7,3% (331/4 532), *S. aureus* — 9,6% (433/4 532), *Enterococcus* spp. — 9,9% (452/4 532), *Candida* spp. — 9,0% (410/4 532), прочие — 39,2%. При инфекциях кровотока выделены: *Candida* spp. — в 16,8%, энтерококки — 15,6%, *K. pneumoniae* — 14,6%, *P. aeruginosa* — 11,5%, *A. baumannii* — 9,3%, *S. aureus* — 9,3%. При раневых инфекциях *Candida* spp. выделена в 10,9%, *A. baumannii* — 11,5%,

K. pneumoniae — 24,0% и *Enterococcus* spp. — 28,2%. При мочевых инфекциях (ИМП) и инфекциях дыхательных путей (ИДП) *Candida* spp. выделялись в 30,7% и 29,5%, а грамотрицательные палочки — в 12–20%. Частота выделения *Enterococcus* spp., *S. aureus* и *Candida* spp. была практически одинакова (9,0–9,9%, $p > 0,05$), и они заняли 2–4-е место после *K. pneumoniae*. Таксономическая структура *Candida* spp., выделенных из крови, была следующей: *C. parapsilosis* (51,1%), *C. albicans* (21,5%), *C. guilliermondii* (7,4%), *C. krusei* (3,5%), *C. glabrata* (3,2%) и *C. tropicalis* (2,6%). Другие виды *Candida* spp. встречались реже <1%. При ИДП *Candida* spp. чаще выделялись в ассоциациях с другими бактериями.

Заключение. При анализе таксономической структуры инфекций у онкологических больных было выявлено, что *Candida* spp. занимает 2–4-е место наряду с энтерококками и золотистым стафилококком. При инфекциях кровотока *Candida* spp. (чаще всего *C. parapsilosis*) — на 1-м месте, что, вероятно, связано с большим количеством катетер-ассоциированных инфекций. При мочевых инфекциях и инфекциях дыхательных путей *Candida* spp. также выделялась наиболее часто. Эти данные необходимо учитывать при планировании эмпирической антибактериальной терапии у онкологических больных.

Лечение нозокомиальных инфекций, вызванных метициллин-резистентными золотистыми стафилококками (MRSA), у онкологических больных

И.В. Терещенко¹

Место работы: ¹Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Анализ резистентности MRSA, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных, к антибиотикам для определения стратегии их дальнейшего использования в клинике.

Материалы и методы. Исследованию подлежали 2 114 штаммов микроорганизмов, выделенные от онкологических больных, имеющих различные инфекционные осложнения в период 2014–2016 гг. В 38% случаев микроорганизмы были представлены ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и анаэробами. Идентификация микроорганизмов, оценка чувствительности к антибактериальным препаратам производилась с помощью современных автоматизированных систем: Vitek-2, WalkAway, MS MALDI TOF.

Результаты. В течение периода наблюдения частота выделения золотистых стафилококков увеличилась в 2 раза: если в 2014 г. их количество составляло 160 штаммов, то в 2016 г. — 341 штамм. Все штаммы были устойчивы к ампициллину и в большинстве случаев сохраняли чувствительность к ампициллину/сульбактаму и амоксициллину/клавуланату. Отмечено нарастание устойчивости золотистых стафилококков к амоксициллину/клавуланату с 11,8% до 20,8% ($p < 0,01$) соответственно, в то время как к ампициллину/сульбактаму количество устойчивых штаммов не изменялось, оставаясь на низком уровне 11,7–12,9% и количество резистентных штаммов к нему в 2016 г. было ниже ($p < 0,02$), чем к амоксициллину/клавуланату. Наибольшие проблемы представляют штаммы, резистентные к метициллину/оксациллину-MRSA. Так, количество MRSA увеличилось к 2016 г. с 10,6% до 21,1% ($p < 0,02$), в целом оставаясь на невысоком уровне. MRSA резистентны практически ко всем группам бета-лактамов

антибиотиков, включая цефалоспорины. Так, количество резистентных штаммов к цефтриаксону также составило 21,1% в 2016 г. и их количество увеличилось вдвое по сравнению с предыдущими годами ($p < 0,001$). Настораживает тенденция к увеличению ($p > 0,05$) относительного количества ванкомицин-резистентных и даптомицин-резистентных штаммов золотистых стафилококков, хотя их абсолютное количество составляет 10—11 штаммов в 2016 г. и увеличилось почти в три раза по сравнению с предыдущими годами. Стали выявляться линезолид-резистентные золотистые стафилококки: в течение 2014—2015 гг. было выделено 5 штаммов.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ достоверно показал тенденцию к нарастанию MRSA штаммов: их количество к 2016 г. увеличилось в 2 раза и составило 21,1% от общего количества золотистых стафилококков. Отмечена тенденция к нарастанию ванкомицин-резистентных штаммов: к 2016 г. их количество увеличилось более чем в 2 раза, а за весь период наблюдения было выявлено 17 ванкомицин-резистентных штаммов. В целом относительное количество ванкомицин-резистентных стафилококков крайне низко 1,8—2,9%, что позволяет использовать ванкомицин для лечения инфекций, вызванных MRSA.

Бактериemia *Pseudomonas aeruginosa* (PA) у онкологических больных

Ш.Р. Кашия¹, З.В. Григорьевская¹, И.А. Курмуков¹,
О.А. Обухова¹, Н.В. Дмитриева¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

e-mail: kurmukovia@gmail.com

Высокая частота и существенное влияние на ближайший прогноз инфекций, вызванных PA, привели к использованию антибиотиков с антипсевдомонадной активностью в эмпирической антибиотикотерапии онкологических пациентов; закономерно изменились спектр и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальной инфекции, в том числе инфекции кровотока (ИК).

Цель. Изучить относительную частоту ИК, вызванной PA, ее причины и непосредственные результаты лечения.

Методы. Ретроспективное когортное исследование взрослых пациентов с документированной ИК, проходивших стационарное лечение в нашей клинике в 2011—2014 гг. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводились анализаторами MS MALDI Tof, VITEK-2 и WALK AWAY. Конечной точкой клинической эффективности была 30-дневная летальность; суррогатными — длительность госпитализации после выявления ИК (для выживших) и возможность продолжения противоопухолевого лечения.

Результаты. У 432 пациентов выявлено 654 эпизода ИК; с PA было связано 18 эпизодов (2,8%) у 17 пациентов (3,9% с ИК). У 1 пациента было 2 эпизода ИК с интервалом 10 месяцев, на протяжении которых он получал противоопухолевую терапию. Медиана возраста 57,5 лет (от 22 до 74), мужчин 71%. У 13 были солидные опухоли, у 4 — гематогенные. У 6 пациентов ИК была одним из осложнений хирургического вмешательства. В 14 случаях ИК развивалась вторично при генерализации инфекции вследствие пневмонии (5), холангита (4), тяжелого энтероколита (2), перитонита (2), раневой инфекции (1). В 4 случаях ИК была катетер-ассоциированной. В 13 случаях PA были нечувствительны к некоторым антипсевдомонадным антибиотикам; случаев множественной лекарственной устойчивости не было. Госпитальная летальность составила 61%. Выздоровлением

завершились все эпизоды катетер-ассоциированной ИК, 2 — при холангите и 1 эпизод при перитоните. Медиана длительности госпитализации 7 пациентов, выживших после ИК PA, составила 9 дней (от 4 до 15), однако 4 пациента продолжали получать антибиотики амбулаторно. В исследованной когорте ИК не стала причиной отказа от противоопухолевого лечения.

Заключение. В 2011—2014 гг. в нашей клинике PA стали причиной всего 2,8% микробиологически подтвержденных ИК; при этом высокая летальность была обусловлена преимущественно уже имевшимися у пациентов тяжелыми мультиорганными расстройствами.

Ключевые слова: онкология, госпитальная инфекция, бактериemia, *Pseudomonas aeruginosa*

Инфекция *Clostridium difficile* в онкологической практике

И.А. Ключникова¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ

e-mail: dr.ryabova@yandex.ru

Clostridium difficile — анаэробная грамположительная спорообразующая палочка, являющаяся одной из основных причин развития внутрибольничной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

Цель. Исследовать факторы риска и частоту развития ААД у онкологических больных, находящихся на стационарном лечении.

Материалы и методы. Наличие в кале токсинов A и B *C. difficile* определяли методом ИФА на автоматическом анализаторе miniVidas (BioMerieux SA), Франция. Положительным считали значение теста $\geq 0,37$. В исследование включили 303 пациента с диареей. У 64 больных (21%) (38 женщин и 26 мужчин) результат оказался положительным. Средний возраст составил 50 лет (18—78). Количество койко-дней — 47 (12—164). Пациенты с онкогематологическими заболеваниями составили 28,1%, с опухолями репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта — по 20,3%, заболеваниями мочевыделительной системы — 4,7% и дыхательной системы — 3,1%. До развития диареи 6 человек (10%) проходили курс химиотерапии и 58 пациентов (90%) принимали антибиотики в различных режимах: цефалоспорины — 36%, карбапенемы — 13%, фторхинолоны — 13% и ингибитор-защищенные пенициллины — 10%. У 42 пациентов (65%) диарея протекала в легкой форме, у 17 (27%) — средней степени тяжести, 5 (8%) — в тяжелой форме. В качестве лечения использовали ванкомицин и метронидазол: комбинация ванкомицина 500 мг. × 4 раза в сутки внутрь и метронидазола 500 мг × 3 раза в сутки в/в — 28%, монотерапия ванкомицином 500 мг × 4 раза в сутки внутрь — 49% и метронидазолом 500 мг × 3 раза в сутки внутрь — 23%. Клинический эффект при монотерапии и в комбинациях был достигнут у всех пациентов. Осложнений, связанных с этим заболеванием или проводимой терапией, не было.

Заключение. Наше исследование показало, что *Clostridium difficile* играет немаловажную роль в развитии диареи у онкологических пациентов, что в 90% случаев связано с применением антибиотиков. Наиболее часто ААД развивалась после применения цефалоспоринов (36%). ААД в 65% протекала в легкой форме. В 8% выявлена тяжелая форма заболевания. Однако излечение было достигнуто у всех больных, и осложнений выявлено не было. Монотерапия ванкомицином или метронидазолом была равноэффективна применению комбинации этих препаратов, что позволяет использовать

монотерапию для лечения ААД. При любом случае диареи необходимо проводить исследование кала на токсины А и В *C. difficile*, так как своевременное выявление ААД способствует раннему началу терапии и позволяет избежать тяжелых осложнений.

Стратегия лечение инфекций, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами синегнойной палочки у онкологических больных

З.В. Григорьевская¹

Место работы: ¹Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Разработка режимов антибактериальной терапии для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных XDR -штаммами *P. aeruginosa*.

Материалы и методы. В клиническое исследование вошли 74 онкологических больных, имеющих 86 инфекционных осложнений. Было оценено 3 группы (гр.) пациентов с инфекциями, вызванными XDR *P. aeruginosa*: I гр. — 30 больных — получала имипенем/циластатин 2 г/сут. либо меропенем 3 г/сут. в/в в течение 20 мин. II гр. — 20 пациентов — получала лечение имипенемом/циластатин 4 г/сут. сутки в/в либо меропенем 6 г/сут. в/в кап., 3-х часовые инфузии. III гр. — 24 больных — получала лечение имипенемом/циластатин 4 г/сут. кап. либо меропенем 6 г/сут. 3-х часовые инфузии+азтреонам 6 г/сут. Длительность лечения составляла 28 дней (от 19 до 30). Идентификация микроорганизмов производилась с помощью автоматических анализаторов Vitek-2, WalkAway, MS Maldi Tof.

Результаты. Полный клинический эффект (ПЭ) отмечен в 16,7% случаев в I гр., в 60,0% — II гр. и в 66,7% — III гр. Частичный клинический эффект (ЧЭ) отмечен в 56,7% случаев в I гр., в 30,0% — II гр. и в 20,8% — III гр. Без эффекта (БЭ) были лечены 26,7% — I гр., 10,0% — II гр. и 12,5% — III гр. Количество больных, пролеченных с ПЭ, было достоверно больше во II гр. и III гр. по сравнению с I гр. Количество больных с ЧЭ — в 2,8—3,4 раза больше в этих же группах. Наибольшее количество ПЭ — 66,7% отмечено в III гр. по сравнению со II гр., где ПЭ было 60,0%. Наилучшие результаты получены при лечении инфекций мочевыводящих путей, при которых ПЭ был достигнут у 100% больных. У пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и области хирургического вмешательства ПЭ отмечался только в 42,8—55,0% пациентов. В целом высокий лечебный эффект был достигнут в среднем у половины пациентов, страдающих инфекциями нижних дыхательных путей и раневыми инфекциями. Общая длительность госпитализации при использовании длительных инфузий карбапенемов в максимальных дозах и их комбинации с азтреонамом составила 39,9—43,3 дней, а при стандартном введении карбапенемов — 64,8—66,8 дней, т.е. в 1,5 раза больше. При использовании I режима терапии длительность лечения инфекции была в 1,2—1,3 раза больше (27,5—28,9 дней) по сравнению с режимами II и III (19,8—23,4 дней).

Выводы. Таким образом, при лечении инфекций, вызванных XDR штаммами *P. aeruginosa*, комбинированное использование длительных инфузий карбапенемов в максимальных

дозах в сочетании с азтреонамом наиболее предпочтительны, т.к. в 1,5 раза уменьшается общая длительность госпитализации, в 1,2 раза — длительность лечения инфекции, достоверно больше пациентов имели полный терапевтический эффект. Включение в схему терапии имипенема было наиболее финансово выгодно по сравнению с использованием меропенема.

Резистентность *Candida* spp. к системным антимикотикам в РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

Н.В. Дмитриева¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Оценка чувствительности/резистентности штаммов *Candida* spp., выделенных от онкологических больных с различными инфекционными осложнениями к системным антимикотикам.

Материалы и методы. 294 штаммов *Candida* spp. было выделено из различных очагов инфекции у онкологических больных при подозрении на системный кандидоз: кровь — 46 штаммов, БАЛ — 27 шт., раны — 138 шт., мокрота — шт., плевральная жидкость — 10 шт., моча — 32 шт. Идентификация *Candida* spp. была выполнена на MS MALDI-TOF. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) определены к следующим антимикотикам: флуконазол (FLU), вориконазол (VOR), позаконазол (POS), анидулафунгин (AFG), каспофунгин (CFG), микафунгин (MFG) для основных видов *Candida* spp: *C. albicans* — 141 шт., *C. parapsilosis* — 59 шт., *C. glabrata* — 39 шт., *C. tropicalis* — 25 шт., *C. krusei* — 9 шт. Резистентность определена с использованием Е-тест-систем (Bio-Merieux) на RPMI-агаре. Интерпретировали в соответствии с рекомендациями EUCAST.

Результаты. Количество резистентных (R) штаммов к FLU составило: 42,9% для *C. albicans* (MIC₃₂≥256 мкг/мл), 61,5% — *C. parapsilosis* (MIC 24≥256 мкг/мл), 62,5% — *C. glabrata* (MIC 32≥256 мкг/мл), 0% — *C. tropicalis*. Количество R-штаммов для VOR составило: 40,0% для *C. albicans* (MIC 0,75≥32 мкг/мл), 4,4% — *C. glabrata* (MIC 0,75≥32 мкг/мл), 25% — *C. tropicalis* (MIC 0,16≥32 мкг/мл), 50% — *C. krusei* (MIC≥32 мкг/мл). Количество штаммов R для POS: 56,4% — *C. albicans* (MIC 0,064≥32 мкг/мл), 3,4% — *C. parapsilosis* (MIC 1,0≥32 мкг/мл), 84,6% — *C. glabrata* (MIC 6≥32 мкг/мл), 36,0% — *C. tropicalis* (MIC 0,125 — 0,19 мкг/мл), 22,2% — *C. krusei* (MIC 1,5≥32 мкг/мл). Количество R-штаммов к CFG составляло: 4,2% — *C. albicans* (MIC 0,075—3,0 мкг/мл), 32,2% — *C. parapsilosis* (MIC 6,0≥32 мкг/мл), 11,1% — *C. krusei* (MIC 1,5 мкг/мл). Количество штаммов R к AFG составляло: 2,1% — *C. albicans* (MIC 1,0≥32 мкг/мл), 3,4% — *C. parapsilosis* (MIC≥32 мкг/мл). Количество штаммов R к MFG составило: 1,4% — *C. albicans* (MIC 0,75≥2 мкг/мл), 1,7% — *C. parapsilosis* (MIC ≥32 мкг/мл), 2,6% — *C. glabrata* (MIC 0,19 мкг/мл).

Заключение. Эхинокандины, вследствие низких минимальных ингибирующих концентраций, являются препаратами выбора для лечения кандидозных инфекций. Анидулафунгин и микафунгин были более активны в отношении *C. parapsilosis*, чем каспофунгин: количество резистентных штаммов составляло 3,4%, 1,7% и 32,2% соответственно. Точная оценка минимальных ингибирующих концентраций с использованием Е-тестов обеспечивает возможность прогнозировать тенденции устойчивости к системным антимикотикам.

Выживаемость после комбинированного лечения рака тела поджелудочной железы и хирургические особенности модифицированной операции Appleby. Опыт 21 операции без артериальных реконструкций

В.И. Егоров¹, Р.В. Петров¹, Н.С. Старостина³, Т.В. Журенкова², М.В. Петухова⁴, Ю.А. Журина¹, М.В. Григорьевский¹
 Место работы: ¹ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ; ²Институт хирургии им. А.В. Вишневского; ³Московский клинический научный центр; ⁴Городская поликлиника №5 ДЗМ, Москва, Россия
 e-mail: egorov12333@gmail.com

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения рака тела поджелудочной железы (ПЖ), вовлекающего чревный ствол и (или) его ветви.

Введение. Дистальная резекция ПЖ с иссечением чревного ствола (ДРПЖЧС, модифицированная операция Appleby) используется при погранично-резектабельном раке тела ПЖ. Обсуждается вопрос об онкологической целесообразности и хирургической безопасности ДРПЖЧС. Считается, что существенная редукция артериального кровоснабжения печени при иссечении чревного ствола может приводить к абсцессам печени и/или некрозу желчного пузыря. Дискуссионным остается вопрос о необходимости восстановления кровотока через общую печеночную артерию после резекции чревного ствола.

Пациенты и методы. У 110 последовательных пациентов с раком тела-хвоста ПЖ (32), раком желудка с вовлечением ПЖ (30) и опухолями печени (45) при КТ до операции, а после ДРПЖЧС (17) и после оценивался тип артериальной архитектуры, диаметры общей и собственной печеночных, гастродуоденальной артерий, наличие и ширина панкреатодуоденальных аркад.

Интраоперационно определялись диаметры магистральных артерий, скорость кровотока в печеночных артериях до и после пережатия общей, добавочной и замещающей печеночных артерий, а также наличие артериального кровотока в печени с помощью Допплеровского сканирования. Оценена выживаемость больных раком тела ПЖ после ДРПЖЧС.

Результаты. Медиана выживаемости больных раком тела ПЖ после ДРПЖЧС составила 24 месяца, актуальная 5-летняя выживаемость — 15%, что сопоставимо с результатами панкреатодуоденальных резекций по поводу рака ПЖ. Медиана выживаемости была значимо больше у пациентов, получивших неоадьювантную терапию. Не отмечено ишемических осложнений со стороны печени. Трижды возникала ишемическая гастропатия, всегда излеченная консервативно. ПДА в 20% не выявлялись до операции, в т.ч. у 3-х, перенесших ДРПЖЧС. В 9 наблюдениях после пережатия ОПА, дЛПА и зЛПА не отмечалась пульсация печеночных артерий, но артериальный кровоток в паренхиме печени определялся во всех случаях.

После ДРПЖЧС 1. отмечено увеличение диаметров ГДА и зЛПА в 1,2—1,52. ПДА всегда определялись в виде магистралей, хотя не были видны в половине случаев до операции. **Заключение.** Модифицированная операция Appleby онкологически обоснована при раке тела ПЖ с вовлечением чревного ствола. При сохранении артериального кровотока в паренхиме печени при доплеровском ИОУЗИ, коррекция артериального кровоснабжения печени после иссечения ЧС.

Онкологическая адекватность экстренных хирургических вмешательств по поводу осложненного колоректального рака

С.Н. Щаева¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
 e-mail: shaeva30@mail.ru

Цель. Недостаточное количество исследованных лимфатических узлов и R1-резекции являются предикторами неблагоприятного прогноза при колоректальном раке. Целью данного исследования было определить онкологическую адекватность экстренных хирургических вмешательств по поводу осложненного колоректального рака (ОКРР).

Материалы и методы. Исследование представляло когортный ретроспективный анализ (с 2001 г.) с проспективным заполнением базы данных с 2011 г. по 2014 г. больных с ОКРР перенесших экстренные хирургические вмешательства в стационарах г. Смоленска, включающее 1098 больных. В зависимости от специализации стационара выделены три группы: колопроктологический стационар (n=352), онкологический (n=69) и общехирургический (n=677). Оценивалось количество исследованных лимфатических узлов, характер выполненного резекционного вмешательства (R0/R1), сведения об адьювантном лечении.

Результаты. Выполнено 888 резекционных вмешательств: одноэтапные операции — 364, многоэтапные с удалением опухоли на первом этапе — 337, многоэтапные с удалением опухоли на втором этапе — 187; симптоматических операций было 210. В общехирургическом стационаре количество R1 резекций составило 22,3% (114/525), что значительно больше по сравнению со специализированными стационарами (p<0,0001): 8% в колопроктологии (25/311) и отсутствие R1 в 65 экстренных резекционных хирургических вмешательствах в онкологическом стационаре по поводу ОКРР. Количество исследуемых лимфатических узлов в общехирургическом стационаре составило: 0—3 л/узлов — 71,6% (376/525), 4—7 л/узлов — 24,2% (127/525), 8—11 л/узлов — 2,5% (13/525), что отличалось от специализированных стационаров (p<0,0001 и p<0,0001 соответственно).

Общее количество пациентов, получивших адьювантное лечение составило: 44,5% (301/667) перенесших хирургическое лечение в общехирургическом стационаре по поводу ОКРР, что отличалось от колопроктологического — 73,9% ((260/352), p<0,0001) и онкологического стационаров — 73,9% ((51/69), p=0,0001). 5-летние показатели ОВ и БРВ у больных с ОКРР, перенесших хирургическое вмешательство в общехирургическом стационаре, составили 19,4% и 16,2% соответственно, что отличалось от колопроктологического стационара — ОВ 35,5%, БРВ 33,2% (p<0,0001) и онкологического — ОВ 37,0%, БРВ 34,8% (p=0,00019).

Заключение. Оперативные вмешательства, выполненные в специализированных стационарах по поводу ОКРР соответствовали критериям онкологической адекватности по сравнению с подобными операциями в общехирургических стационарах.

Робот-ассистированные операции при колоректальном раке: кривая обучения и непосредственные результаты

Р.А. Мурашко¹, Е.А. Ермаков¹, И.Б. Уваров¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия
 e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Сравнительная оценка периоперационных параметров и непосредственных результатов выполнения робот-ассистированных (Р-А) и лапароскопических (ЛС) вмешательств при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный, нерандомизированный характер. Провели анализ хирургического лечения 130 пациентов с КРР, которым выполнены Р-А (61 пациент, группа I) и ЛС (69 пациентов, группа II) вмешательства. Р-А операции выполнены в период с января 2015 по сентябрь 2016 года одной бригадой хирургов, обладающей опытом ЛС хирургии. ЛС операции выполнены в том же учреждении в период 2010–2015 гг. Группы не имели статистически значимых различий по возрастному, половому составу, частоте сопутствующей патологии. Показанием к операции во всех случаях была морфологически верифицированная аденокарцинома ободочной и прямой кишки, I–III стадии. Первичные критерии оценки включали: длительность операции, кровопотерю, длительность пребывания в стационаре, осложнения, частоту конверсий. Для оценки онкологической адекватности использовали критерии, полученные при патогистологическом исследовании препарата: циркулярная граница резекции, дистальный клиренс, количество удаленных лимфоузлов. Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета для статистического анализа STATISTICA 6.0. (компания StatSoft). При сравнении групп по количественным признакам использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп. Сравнение групп по качественным бинарным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 . Уровень статистической значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Характер операций в I группе: передняя резекция прямой кишки — 41 (из них низкая — 16); брюшно-анальная резекция прямой кишки — 1; резекция сигмовидной кишки — 12; левосторонняя гемиколэктомия — 1; правосторонняя гемиколэктомия — 6. В группе ЛС операций, так же как и в I группе, преобладали резекция сигмовидной кишки — 18 и ПРПК (в том числе НПРПК) — 29 операций. Кроме того, спектр ЛС операций включал также БПЭ (9), левостороннюю гемиколэктомию (3), правостороннюю гемиколэктомию (10). Частота первичного анастомоза и, соответственно, концевой колостомы различались между группами за счет более высокого количества концевых стом при БПЭ во II группе (6,7% vs 23,7%, $p = 0,048$). Превентивную коло/илеостому формировали при НПРПК с одинаковой частотой в обеих группах. Длительность Р-А операций составила от 140,0 до 420,0 мин. (в среднем $241,5 \pm 78,8$ мин.), статистически значимо не отличаясь от длительности ЛС вмешательств (120,0–465,0 мин.; среднее — $243,3 \pm 72,9$ мин.; $p = 0,314$). Интраоперационная кровопотеря в Р-А группе составила в среднем $109,0 \pm 29,4$ мл (50,0–150,0 мл) в сравнении с $141,7 \pm 76,0$ мл в ЛС группе (разница статистически значима, $p = 0,006$). Конверсия на лапаротомию при Р-А вмешательствах произведена у 2 пациентов (2/61; 3,3%) в связи со спаечным процессом в брюшной полости и полости малого таза в результате предшествующего хирургического вмешательства. В ЛС группе конверсия на лапаротомию была в 3 случаях (3/69; 4,3%; $p = 0,189$). Течение послеоперационного периода в группе

Р-А операций не имело существенных различий с группой ЛС вмешательств. Осложнения в I группе развились у 4 пациентов (6,5%): у 1 (1/61, 1,6%) пациента — тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) с летальным исходом, у 3 (3/61, 4,9%) — несостоятельность колоректального анастомоза. Во II группе отмечено 3 случая несостоятельности колоректального анастомоза (3/69, 4,3%). Летальность после Р-А операций составила 1,6% (1/61), после ЛС операций летальных исходов не было. Длительность послеоперационного нахождения пациентов в стационаре после Р-А операций составила от 10 до 21 дня, среднее значение не отличалось статистически значимо от показателя II группы ($14,5 \pm 4,6$ vs $16,1 \pm 3,7$ дней; $p = 0,082$). В послеоперационном периоде восстановление перистальтики отмечалось на 1–3 сутки ($1,1 \pm 0,19$ сут.). Начало функционирования стомы или первый стул — на 2–4 сутки послеоперационного периода (среднее значение — $2,2 \pm 0,28$ сут.). Эти показатели не имели статистически значимых различий с соответствующими показателями для группы ЛС операций. Оценку патоморфологических показателей удаленного препарата провели в подгруппах пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки (РПК) — Ia ($n = 41$) — Р-А операции при РПК; IIa ($n = 40$) — ЛС операции при РПК. При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов в обеих подгруппах в большинстве случаев диагностирована аденокарцинома с преобладанием умеренной степени дифференцировки. Размер опухоли в подгруппе Р-А операций составил от 1,0 до 8,0 см (среднее значение $4,2 \pm 2,7$ см), статистически значимых различий с подгруппой ЛС не выявлено. Опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях препарата не обнаружено ни в одном случае. Хирургический клиренс (расстояние от дистального края опухоли до дистальной линии резекции) в Ia подгруппе составил $3,6 \pm 1,5$ см, во IIa — $2,3 \pm 1,2$ см. Качество мезоректумэктомии в Ia подгруппе при ПРПК и НПРПК (суммарно $n = 41$) в 39 случаях (95,1%) оценено как отличное, без повреждения мезоректальной фасции, в 2 препаратах отмечены небольшие дефекты фасции. Исследование циркулярной границы резекции в Ia подгруппе подтвердило радикальность операции во всех случаях (R0-резекция в 100% случаев). В каждом удаленном препарате исследовалось в среднем $12,3 \pm 3,1$ лимфатических узлов (12–22). Метастазы в лимфоузлы выявлены у 5 пациентов. Поражения атипичного лимфоузла не отмечалось ни в одном случае. Патоморфологические показатели качества мезоректумэктомии и лимфодиссекции в подгруппе Р-А операций не имели статистических отличий от аналогичных показателей в подгруппе ЛС операций.

Заключение. Технические этапы Р-А операций при КРР идентичны соответствующим этапам ЛС операций. Р-А операции сопоставимы с ЛС по длительности, частоте конверсий, но характеризуются меньшей кровопотерей. Течение послеоперационного периода, частота и характер осложнений после Р-А и ЛС вмешательств не имеют статистически значимых различий. Безопасность и онкологическая адекватность Р-А вмешательств при КРР сопоставима с ЛС операциями. Отдаленные результаты Р-А операций требуют своего дальнейшего изучения.