

## ГЕМОБЛАСТОЗЫ/КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

**RS1625895 Как прогностический маркер эффективности терапии по протоколу R-СНОР больных агрессивными лимфомами**

Е. Н. Ворopaева<sup>1</sup>, Т. И. Поспелова<sup>2</sup>, М. И. Воевода<sup>1</sup>, О. В. Березина<sup>2</sup>, В. Н. Максимов<sup>1</sup>, Л. В. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО НГМУ, Новосибирск

Имеющиеся в мировой литературе данные свидетельствуют о возможной ассоциации rs1625895 гена TP53 с эффективностью терапии злокачественных новообразований.

**Цель исследования.** Изучить эффективность терапии по протоколу R-СНОР больных агрессивными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в зависимости от генотипа rs1625895.

**Материал и методы.** Группу исследования составили 120 пациентов агрессивными НХЛ, получивших 6-8 курсов иммунохимиотерапии по протоколу R-СНОР с включением препарата Ритуксимаб. Исследование TP53 проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов.

**Результаты исследования.** Были получены данные о большей эффективности терапии у лиц, имеющих редкий аллель А, в сравнении с пациентами, имеющими генотип G/G. Так, частота ремиссий в данных группах составила 23/29 (79,3%) и 46/91 (50,5%), соответственно ( $p=0,006$ ). В подгруппе больных агрессивными НХЛ с гомозиготным генотипом G/G, получающих терапию по протоколу R-СНОР, 5-летняя общая выживаемость составила 40% с медианой — 31 месяц, безрецидивная — 37% с медианой 22 месяца. В подгруппе пациентов, имеющих редкий аллель А (генотипы G/A и A/A), показатели общей и безрецидивной выживаемости составили 64% ( $p=0,008$ ) и 57% ( $p=0,029$ ), соответственно. Медиана выживаемости на момент подведения итогов исследования не достигнута.

Оценка значимости rs1625895 у больных обследованной группы методом регрессии Кокса подтвердила, что генотип G/G данного полиморфизма гена TP53 является независимым предиктором ухудшения как общей, так и безрецидивной выживаемости пациентов агрессивными НХЛ, получающих терапию по протоколу R-СНОР. В частности, у пациентов с генотипом G/G риск не достичь 5-летнего рубежа общей выживаемости в 2,4 раза, а безрецидивной выживаемости — в 1,9 раза выше в сравнении с лицами, имеющими G/A и A/A генотип.

**Выводы.** Проведенное нами исследование показало, что генотип G/G полиморфизма rs1625895 гена TP53 ассоциирован с высокой вероятностью неудачи терапии по протоколу R-СНОР у больных агрессивными лимфомами и может быть использован в качестве одного из маркеров для отбора лиц, нуждающихся в интенсификации и индивидуализации лечения.

Работа поддержана грантом Правительства Новосибирской области № 23-ОН.

**Комплексное лечение рака толстой кишки, осложненного перитонитом и тяжелым абдоминальным сепсисом**

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отделение колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия.

Проведено проспективное клиническое исследование 15 больных колоректальным раком, осложненным распространенным перитонитом и тяжелым сепсисом, прошедших лечение в 2011-2012 гг. Критерии для включения больных в исследование: колоректальный рак (КРР), осложненный перфорацией опухоли или перифокального абсцесса в брюшную полость; распространенный перитонит (Мангеймский индекс перитонита более 20 баллов); наличие 3 и более признаков ССВР (SIRS3-4); наличие ПОН (SOFA 4 и более баллов). Критерии исключения из исследования: наличие отдаленных метастазов; хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; возраст старше 90 лет. Больные были распределены на 2 группы. Контрольная группа — 8 больных, лечение по общепринятой тактике: интенсивная терапия в условиях отделения реанимации, санация очага инфекции, декомпрессия ЖКТ, закрытие передней брюшной стенки (ЗБС). Основная группа — 7 пациентов. Средний возраст больных основной группы составил  $78,5 \pm 5,0$  лет, контрольной  $77,4 \pm 4,5$ . Больные основной группы распределены на 2 подгруппы. В 1 подгруппе больные без проявлений септического шока. На 1 этапе лечения проводили обструктивные резекции, накладывали VAC — систему. Через 3 суток осуществляли программируемую санацию и решали вопрос о способе ЗБС (переустановка VAC — системы или ушивание). Во 2 подгруппе больные с развитием септического шока. На 1 этапе выполняли санацию, декомпрессию ЖКТ (НГИИ, выведение колостомы), ограничение очага инфекции и наложение VAC — системы. После стабилизации состояния пациента, выполняли удаление первичной опухоли, решали вопрос о способе ЗБС. В качестве объективного показателя к тактике этапных санаций (ЭС) применялся индекс брюшной полости. Для обоснования необходимости ЭС использовался прогностический индекс релапаротомий. Эффективность методики оценивалась по непосредственным результатам лечения (послеоперационные осложнения и летальность), динамике уровня эндогенной интоксикации (эффективная концентрация альбумина — ЭКА), шкалам SOFA и SAPSII, уровню внутрибрюшного давления (ВБД) в пред- и послеоперационном периоде.

У пациентов, лечение которых осуществлялось с применением разработанной тактики, в послеоперационном периоде отмечено достоверное снижение уровня ВБД (с  $25,4 \pm 3,0$  мм. рт. ст. до  $10,2 \pm 1,8$  мм. рт. ст.,  $p < 0,05$ ) и уровня эндогенной интоксикации (увеличение ЭКА с  $20,4 \pm 1,2$  г/л до  $30,8 \pm 0,8$ ). Показатели по шкалам SOFA и SAPS на 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки послеоперационного периода достоверно снижались с  $7 \pm 0,5$  баллов до  $0 \pm 0,5$ , и с  $52 \pm 3,3$  баллов до  $38 \pm 3,3$  баллов соответственно. В основной группе выявлено снижение частоты послеоперационных осложнений до 52,3% (в контрольной группе 100%), которое достигнуто преимущественно за счет уменьшения частоты воспаления тканей передней брюшной стенки с 75,0% в контрольной группе до 28,6% в основной группе и уменьшения частоты прогрессирования

## КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

послеоперационного перитонита с 50,0% до 14,2% соответственно. Использование разработанной тактики позволило снизить летальность с 82,5% до 60,3%.

### Современные возможности комплексной эндоскопической диагностики ранних форм рака толстой кишки

*Карасев И. А. Мазуров С. Т. Перфильев И. Б. Поддубный Б. К. ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН. Москва*

**Задачи исследования:** Повысить результативность комплексной эндоскопической диагностики ранних форм рака толстой кишки, нейроэндокринных опухолей, а так малигнизированных ворсинчатых аденом.

**Материал и методы:** В данной работе произведена оценка результатов комплексного эндоскопического исследования включавшего в себя осмотр в узком спектре света с увеличением в 115 раз, хроноскопию с раствором индигокармина 0,2%, аутофлюоресценцию и эндоскопическую ультразвуковую частотой 12 МГц. В исследовании проанализированы результаты эндоскопического осмотра 278 пациентов, у которых постановка диагноза вызывала затруднения. Этим больным был выполнен комплексный осмотр, при котором выявлено 411 образований. Выделены следующие группы (по результатам морфологического исследования биоматериала и визуальной эндоскопической оценки): ранний рак толстой кишки — 38 образований, очаговая гиперплазия слизистой оболочки — 63, полипы (аденомы с дисплазией разной степени, в том числе латерально распространяющиеся ворсинчатые опухоли) — 243, ограниченный инфильтративный рак — 45, липома — 9 нейроэндокринные опухоли — 8, меланома (метастатическая) — 3, лимфома (В-крупноклеточная) — 2. Микрососудистый рисунок классифицировался по Sano, ямочный рисунок слизистой по Kudo.

**Результаты:** Визуальные и морфологические данные совпали в 89,3% случаев, чувствительность — в 93,9%, специфичность в 88,6%, прогностическая ценность положительного результата в 90,4%, прогностическая ценность отрицательного результата в 82,4%, диагностическая точность метода в 89,6%.

**Выводы:** использование комплексной эндоскопической диагностики позволяет выявлять неопластические изменения слизистой оболочки на ранних стадиях развития, а также с высокой точностью производить забор биопсийного материала. При наличии опыта у врача эндоскописта даёт возможность с высокой долей вероятности утверждать о гистологическом варианте опухоли ещё до исследования морфологического материала.

### Лапароскопическая интерсфинктерная резекция прямой кишки — техника «NO TOUCH»

*П. В. Царьков, А. Ю. Кравченко, И. А. Тулина, М. И. Бредихин Отделение колопроктологии УКБ №2, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва*

**Актуальность.** Выполнение интерсфинктерной резекции (ИСР) позволяет сохранить естественный ход кишечника даже при расположении рака прямой кишки (ПК) в нижеампулярном отделе. Описанные ранее методики

выполнения лапароскопической ИСР (лапИСР) характеризуются неполным соблюдением принципа «no touch» (изоляции опухоли до ее выделения), так как сначала выполняется тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) и только после этого — пересечение ПК дистальнее опухоли и изоляция просвета ПК. Таким образом, манипуляции с опухолью во время выполнения ТМЭ могут привести к транслокации опухолевых клеток в зону будущей дистальной границы резекции, что может стать причиной местного рецидива. Мы представляем новую технику лапИСР, которая позволяет предотвратить данные негативные последствия традиционной лапИСР.

**Описание техники.** Операция состоит из трех этапов. Первым этапом выполняется лапароскопическая парааортальная лимфодиссекция с пересечением нижнебрыжеечной артерии у места отхождения от аорты. Вторым этапом производится трансанальное выделение опухоли в интерсфинктерном пространстве. Для этого в просвет анального канала устанавливается ретрактор Lone Star, выполняется циркулярный разрез стенки ПК на 1 см ниже дистального края опухоли, просвет ПК закрывается с помощью кисетного шва, и диссекция продолжается в проксимальном направлении в интерсфинктерном пространстве вплоть до уровня пуборектальной мышцы (верхнего края анального канала). Также со стороны анального канала выделяется нижняя часть мезоректум. Диссекция завершается на уровне средней части предстательной железы у мужчин и средней части влагалища у женщин. Третьим этапом выполняется лапароскопическая ТМЭ с полным сохранением элементов автономной нервной системы таза до слияния с плоскостью диссекции, ранее созданной во время трансанального этапа. Благодаря тому, что к моменту выделения ПК со стороны брюшной полости нижняя часть мезоректум уже мобилизована трансанально, выполнение лапароскопической ТМЭ значительно облегчается. ПК с опухолью и дистальная часть сигмовидной кишки вытягиваются через анальный канал и пересекаются выше опухоли. Накладывается ручной колоанальный анастомоз между низводимой кишкой, наружным сфинктером и анодермой. В брюшную полость устанавливается дренаж через одно из троакарных отверстий и формируется отводящая трансверзостама.

**Заключение.** Данный подход позволяет выполнять сфинктер-сохраняющее вмешательство согласно принципам «no touch» даже при расположении рака ПК вблизи зубчатой линии. Таким образом, при тщательном отборе пациентов лапИСР может быть оптимальным методом лечения локализованных ультранизких опухолей ПК.

### Опыт внедрения эндовидеохирургических резекций прямой кишки в рутинную практику онкологического отделения

*И. Л. Черниковский, А. Г. Рылло, И. В. Правосудов, Е. С. Сердюк, К. С. Шелехова*

СПб ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Санкт-Петербург. Россия.

**Задачи исследования:** оценить метод эндовидеохирургической резекции прямой кишки в сравнении с традиционными открытыми хирургическими вмешательствами.

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

**Материалы и методы:** В исследование включены пациенты с верифицированным раком прямой кишки рТ2-3N0-2M0-1a. Использовались OR-1 операционная, система фиксации больного VACUFORM, ультразвуковой скальпель HARMONIC, эндовидеохирургическое оборудование фирмы «Karl Storz» (Германия). Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, шкале CR-POSSUM, индексу массы тела. Патоморфологически макропрепарат исследовался согласно критериям P. Quirke с оценкой статуса л/узлов. Объем интраоперационной кровопотери измерялся в мл, продолжительность хирургической операции в минутах. Послеоперационный болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале VAS. Также изучались частота и структура интра- и послеоперационных осложнений.

**Результаты:** С мая 2012 г по июнь 2013 г выполнено 32 эндовидеохирургических и 44 открытых операций на прямой кишке. Качество мезоректумэктомии существенно не отличалось (grade<sup>3</sup> 90% против 84%,  $p=0,129$ ), а объем лимфодиссекции оказался значимо большим в лапароскопической группе (32 л/узла против 18,  $p<0,001$ ). Объем интраоперационной кровопотери и болевой синдром достоверно были достоверно ниже в лапароскопической группе (150 и 280 мл; 5,6 баллов против 8,2 соответственно,  $p<0,001$ ). Среднее время операции: 230 и 175 мин,  $p<0,001$ . Частота осложнений значимо не отличалась: 6,6% и 7,0%.

**Выводы:** Лапароскопические операции в лечении рака прямой кишки не уступают традиционным по качеству мезоректумэктомии и лимфодиссекции. Указанная методика характеризуется, меньшей кровопотерей и значительно менее выраженным болевым синдромом.

### Промежуточные результаты рандомизированного исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг

Е. Р. Ветлова, А. В. Голанов, С. В. Золотова, Е. В. Хохлова, Н. А. Антипина, В. Костюченко

НИИ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, Москва

Рандомизированные клинические исследования в ряде случаев продемонстрировали преимущества стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) метастазов в головной мозг (МГМ) по сравнению с облучением всего головного мозга (ОВГМ). СТЛТ даёт возможность проведения повторных курсов, при возникновении рецидивов, что позволяет избежать ОВГМ и, как следствие, осложнений, включая когнитивные нарушения, алопецию, усталость и связанные с ними психологический стресс, а так же предотвращает задержку проведения системной терапии. В ряде исследований показаны биологические преимущества режимов гипофракционирования (ГФ) при проведении СТЛТ по сравнению с радиохирургическим лечением крупных метастазов. Однако, не существует рандомизированных исследований, по определению оптимальной дозы для ГФ.

**Задача исследования.** Определить наиболее оптимальные режимы фракционирования для крупных МГМ при СТЛТ.

**Материал и методы.** В НИИ нейрохирургии проводится открытое, рандомизированное, одноцентровое исследо-

вание оценки эффективности и токсичности различных режимов ГФ СТЛТ крупных МГМ (3 фракции по 8 Гр; 5 фракций по 6Гр; 7 фракций по 5Гр). В исследование включаются пациенты с МГМ злокачественных эпителиальных опухолей и меланомы (исключая мелкоклеточный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохирurgia по поводу новообразований головного мозга. Критерием включения в исследование является диаметр метастаза от 2 до 4 см и суммарным объёмом облучения не более 40 см<sup>3</sup>.

**Результаты.** С марта 2013 по июль 2013 в исследование было включено 12 пациентов с 13 МГМ, с диаметром от 2 до 3,92 см ( $M = 2,93$  см). В 10 случаях прослежена динамика размеров очага через 6-8 недель после проведения СТЛТ. В 8 из 10 случаев получена регрессия опухоли в среднем 70% (30% — 85%). В 2-ух случаях — стабилизация опухолевого роста. Неврологическая токсичность в процессе проведения СТЛТ (3 ст.) была отмечена только в одном случае, которая купировалась при назначении стероидной терапии.

**Выводы.** Промежуточные результаты исследования СТЛТ крупных МГМ подтверждают эффективность и безопасность заявленных режимов фракционирования.

Лучевая терапия

### Определение частоты мутаций в гене B-RAF у пациентов с меланомой кожи

О. С. Ходорович, Е. Н. Тельшьева, Е. И. Новикова, В. Д. Чхиквадзе, О. П. Близиуков, Е. А. Куколева

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ, г. Москва

**Задача исследования.** Оценить частоту встречаемости мутаций в гене B-RAF у пациентов с меланомой кожи, а также проанализировать клинические данные, результаты гистологического и иммуногистохимического исследований в зависимости от мутационного статуса исследуемого гена.

**Материал и методы.** Группа из 128 пациентов с диагнозом меланомы кожи, которые в период с 2007 по 2013 гг. проходили комплексное обследование и лечение в клинике РНЦРР МЗ РФ. Молекулярно-генетическое исследование включало поиск мутаций в «горячей точке» 15-го экзона гена B-RAF в ДНК, выделенной из гистологического материала парафинового блока, методом мутационно-специфической ПЦР с последующим секвенированием.

**Результаты.** У 71% обследованных пациентов была выявлена мутация V600E гена B-RAF.

**Выводы.** Полученные результаты подтверждают данные других исследований, согласно которым мутация гена B-RAF выявлена в 62% при местно — распространенных формах меланомы и до 72% — при метастатической форме. Молекулярные маркеры успешно используются не только для прогноза онкологических заболеваний, но и для оптимизированного выбора лечебных препаратов. Принимая во внимание проводимые исследования с обнадеживающими клиническими результатами препаратов — селективных ингибиторов белка B-RAF, оценка мутационного статуса гена B-RAF, несомненно, важна для индивидуализации таргетной терапии больных с метастатической формой меланомы.

## ОНКОУРОЛОГИЯ

## Сывороточные концентрации опухлеассоциированного белка HE4 у онкоурологических больных

И.И. Алентов, Н.С. Сергеева, Б.Я. Алексеев, А.А. Крашенинников, Н.В. Маршутина

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия.

Белок HE4 (human epididymis protein-4) является ингибитором протеаз в мужском репродуктивном тракте. Показана диагностическая значимость данного антигена (в сочетании с СА125) при злокачественных новообразованиях яичников и эндометрия. Данные о диагностической чувствительности HE4 для злокачественных новообразований других локализаций пока единичны.

**Целью** работы было исследование уровней HE4 в сыворотке крови (СК) онкоурологических больных.

**Материал и методы.** В исследовании проанализированы результаты определения уровня HE4 в СК 145 больных (мужчин) с первично выявленными опухолями, из них у 58 диагностирован рак почки (РП), у 48 — рак предстательной железы (РПЖ) и у 39 — рак мочевого пузыря (РМП). Оценку уровней HE4 осуществляли на анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics, США) с помощью тест-систем ARCHITECT HE4 (Abbott Diagnostics, США). В качестве верхней границы нормы — дискриминационного уровня (ДУ) HE4 использовали значение 70 пмоль/л.

**Результаты.** Средний уровень HE4 для всей обследованной группы больных РП (n=48) составил  $95,8 \pm 9,2$  пмоль/л, т.е. превышал ДУ в 1,4 раза. Доля случаев превышения ДУ HE4 у пациентов со светлоклеточным РП составила 45,2%. У больных хромофобным и папиллярным РП уровень HE4 был повышен в 44,4% и 77,8% случаев, соответственно. У 15 из всех 58 больных раком почки значения креатинина в СК превышали верхнюю границу нормы, в связи с чем у этих пациентов нельзя исключить задержки выведения маркера и, как следствие, повышение его определяемой концентрации в СК. Сывороточные уровни HE4 у 43 больных (без учета пациентов с гиперкреатинемией) возрастали как с увеличением размеров и распространенностью первичной опухоли (от  $74,6 \pm 13,0$  пмоль/л при T1 до  $204,3$  пмоль/л при T4), так и при выявлении метастазов в лимфатических узлах (при N0- $85,5 \pm 10,1$  пмоль/л, а при N2- $177,4 \pm 15,1$  пмоль/л), а также отдаленных метастазов (при M0- $86,7 \pm 9,7$  пмоль/л, а при M1- $108,6 \pm 25,8$  пмоль/л).

Частота превышения порогового значения HE4 среди больных РПЖ составила 22,9%. При этом у всех больных с концентрацией маркера выше ДУ выявили степень дифференцировки опухоли > 7 баллов по шкале Глисона. Средний уровень маркера у больных РПЖ > 7 баллов по шкале Глисона (n = 11) составил  $76,1 \pm 6,9$  пмоль/л, у больных РПЖ ≤ 7 баллов по Глисона (n = 15) —  $39,3 \pm 3,6$  пмоль/л, а для всей обследованной группы —  $54,5 \pm 5,2$  пмоль/л. Показатель HE4 возрастал с увеличением объема опухолевых масс (от  $49,1$  пмоль/л при T1-T2 до  $70,4$  пмоль/л при T3-T4).

Среди больных РМП сывороточные уровни HE4 были повышены в 29,0% случаев, среднее значение маркера составило  $89,6 \pm 13,3$  пмоль/л. При этом уровень HE4 возрастал с увеличением объема опухолевых масс: от  $58,7$  пмоль/л при T1 до  $148,1$  пмоль/л при T4.

**Выводы.** Полученные данные отражают начальный этап исследования HE4 у мужчин с опухолями мочеполовых органов и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения HE4 как возможного серологического ОМ в онкоурологии.

## Значение выявления активности ядрышковых организаторов (agnor) опухолевых клеток в исследовании отдаленных результатов хирургического лечения при раке почки

И.П. Бобров, Т.М. Черданцева, В.В. Климачев, А.Ф. Лазарев, А.М. Авдалян

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул

**Задача исследования.** Изучить значение выявления активности AgNOR при исследовании отдаленных результатов хирургического лечения при почечно-клеточном раке (ПКР).

**Материал и методы.** Изучен операционный материал от 82 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил  $57,4 \pm 1,1$  лет. Для определения активности AgNOR гистологические срезы окрашивались нитратом серебра по двухступенчатому методу Daskal Y. et al (1980) в нашей модификации (Бобров И.П. и соавт., 2010).

**Результаты.** Разброс значений AgNORs среди всех больных составил от 1,9 до 34,5, среднее значение числа AgNORs на 1 ядро опухолевой клетки составило  $8,7 \pm 0,8$  и медиана 5. Поскольку при исследовании активности AgNORs медиана числа AgNORs в опухолевых клетках составила 5 AgNORs на 1 ядро, данное значение нами было взято за «критическую прогностическую точку», позволяющую разделить больных на 2 группы. В зависимости от числа AgNORs: 1-ю группу составили опухоли с малым числом AgNORs на 1 ядро (< 5 AgNORs); 2-ю группу составили опухоли с большим числом AgNORs на 1 ядро ( $\geq 5$  AgNORs). В 1 группе через год были живы 100% больных, через два года — 100% больных, через три года — 97,8%, через четыре года — 97,8%, через пять лет — 97,8%. Во 2 группе: через год были живы 92,3% пациентов, через два года — 92,3%, через три года — 79,5%, через четыре года — 59%, через пять лет — 56,4%. При анализе выживаемости по методу Каплана — Мейера обнаружено, что если число AgNORs в ядрышках клеток опухоли был < 5, то кумулятивная доля выживших к 1800 — му дню составила 0,96, а если число AgNORs было  $\geq 5$ , то кумулятивная доля выживших к 1800 — му дню была равна 0,45. При проверке достоверности кривых выживания с помощью логарифмического рангового критерия было показано, что данные достоверны (log — rank — test; p = 0,0002).

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что число AgNORs в опухолевых клетках может быть использовано в качестве дополнительного фактора прогноза. Выявлена взаимосвязь экспрессии AgNORs с 5-летней послеоперационной выживаемостью больных при ПКР. ОНКОУРОЛОГИЯ

## ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

**Влияние тиреоидного статуса на безрецидивную выживаемость у больных раком яичника**

*Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Н. И. Тапильская  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург,  
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург*

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов выражаются в активации пролиферации, ангиогенеза и клеточной миграции, а также системном провоспалительном и иммуномодулирующем действии.

**Задача исследования.** Изучить влияние тиреоидного статуса на продолжительность безрецидивного периода у пациенток со злокачественными новообразованиями яичника эпителиальной природы.

**Материалы и методы.** В исследование включено 56 больных раком яичника IIIС (ТЗСНХМ0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин, у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ. У 36 пациенток в момент начала первичного лечения и в течение терапии диагностирован субклинический гипертиреоз (ТТГ < 0,1 мЕД/л, уровень антител к рецепторам ТТГ > 1,5 МЕ/мл), у 20 пациенток имелась недостаточность щитовидной железы (ТТГ > 6,0 мЕД/л), за период наблюдения тиреостатическая или гормонозаместительная терапия не проводилась. Мониторинг тиреоидного статуса проводился посредством оценки уровня ТТГ не реже 1 раза в месяц с момента поступления пациентов в стационар до момента регистрации и верификации рецидивной болезни. Мониторинг пациенток после окончания первичного лечения проводился не реже 1 раза в 3 недели посредством оценки уровня СА-125 и ультразвукового исследования, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия выполнялись при подозрении на рецидив заболевания. Проанализирована продолжительность безрецидивного периода всех пациенток, медиана безрецидивного периода оценивалась по методу Каплана-Мейера.

**Результаты.** Медиана безрецидивной выживаемости у пациенток с гипертиреозом составила 8,4 мес, у пациенток с гипотиреозом — 12,5 мес ( $p=0,046$ ).

**Выводы.** Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом достоверно превосходит медиану безрецидивного периода в гипертиреоидной группе, что определяет возможность оценки тиреоидного статуса как прогностического критерия и диктует необходимость назначения тиреостатической терапии в безрецидивном периоде как метода третичной профилактики заболевания.

**Определение сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении рака шейки матки**

*Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Былина Ю. М., Синилкин И. Г., Чернов В. И.*

*ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН», г. Томск, Россия*

**Задачи исследования.** Оценить возможности радионуклидных методов оценки состояния регионарного лимфатического аппарата при злокачественных новооб-

разованиях шейки матки с целью клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, уточнения стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адьювантной терапии.

**Материал и методы.** 29 больным раком шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2010–2013 г. вводился радиоактивный лимфотропный нанокolloид, меченный  $^{99m}\text{Tc}$ , за сутки до операции в дозе 80 МВк. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 МВк в каждой инъекции) в подслизистое пространство шейки матки. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (Е. САМ 180, Siemens) выполнялось через 20 мин. и 3 ч. после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов осуществлялся интраоперационно при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США). Лимфатический узел рассматривался как сторожевой, если его радиоактивность как минимум втрое превышала радиоактивность узлов той же группы. Проводилась интраоперационная гистологическая оценка сторожевых лимфатических узлов, в случае отсутствия метастазов полная лимфодиссекция не проводилась.

**Результаты.** Однофотонная эмиссионная компьютерная томография брюшной полости и интраоперационное определение СЛУ позволили выявить сторожевые лимфатические узлы у всех 29 больных. Максимальное количество СЛУ были выявлены на наружной подвздошной артерии — 50,4%, в запирательной ямке — 30,3%, на внутренней подвздошной артерии — 12,3%, в 6% — на общей подвздошной артерии.

**Выводы.** В условиях выполнения органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки интраоперационное определение СЛУ позволяет провести адекватную стратификацию опухолевого процесса, определить наличие или отсутствие лимфо-васкулярной инвазии, а также уменьшить объем лимфодиссекции, не оказывая при этом отрицательного влияния на радикальность хирургического вмешательства. Чувствительность и специфичность метода составили 90,9% и 100% соответственно.

**Рак эндометрия на фоне метаболического синдрома: связь с системой инсулиноподобных факторов роста.**

*Н. В. Юнусова, Л. А. Коломиец, И. В. Кондакова, А. Л. Чернышова, В. В. Недосеков, Е. В. Шанишвили.*

*ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск, ГБОУ ВПО СибГМУ, Томск*

**Задача исследования.** Симптомомкомплекс, включающий абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию и дислипидемию, объединен понятием метаболический синдром (МС). Учитывая данные о влиянии гормонов жировой ткани лептина и адипонектина через свои рецепторы на уровень важнейших ростовых факторов в ткани опухолей и то, что в патогенезе рака эндометрия значительное место отводят особенностям экспрессии инсулиноподобных факторов роста (IGFs), связывающих их белков (IGFBPs) и их протеаз

## ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)/ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(PAPP-A), целью исследования явилось изучение особенностей системы IGFs в опухолевой ткани у больных раком эндометрия в зависимости от наличия и выраженности MC.

**Материал и методы.** В исследование были включены 45 больных раком эндометрия на фоне MC. Кроме проведения антропометрических исследований оценивали состояние углеводного обмена и уровень лептина в сыворотке крови. В супернатанте опухоли определяли содержание IGFs, IGFbPs и PAPP-A методом ELISA, иммуногистохимически — уровень экспрессии ER, PR и PTEN.

Результаты. Выявленные связи уровня IGF-I, IGF-II, IGFbP-3 и IGFbP-4, а также PAPP-A в ткани рака эндометрия с индексом массы тела, абдоминальным типом ожирения, концентрацией лептина в крови и уровнем HbA1 свидетельствуют о возможной роли гормонально-метаболических нарушений, обусловленных MC, в регуляции уровня данных ростовых факторов и IGFbPs. Результаты свидетельствуют о возможной регуляции экспрессии IGFs и IGFbPs в ткани рака эндометрия с вовлечением ER- и PR-опосредованной сигнальной трансдукции, особенно у больных с рецепторпозитивными опухолями. В рецепторнегативных опухолях можно предположить определенную роль p53 и PAPP-A в регуляции экспрессии IGFs и IGFbPs. У больных раком эндометрия с MC экспрессия PAPP-A явилась статистически значимым фактором безрецидивной выживаемости.

**Выводы.** Результаты свидетельствуют о важной роли белков IGF-системы в патогенезе и прогнозе рака эндометрия на фоне MC.

### Хирургическое лечение рака пищевода с применением эндовидеохирургических технологий

*Е. В. Левченко, А. М. Карачун, С. Ю. Дворецкий, Ю. В. Пелипась, И. В. Комаров*  
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург

Задача исследования. Оценить возможность применения эндовидеохирургических технологий (ЭВХТ) в хирургическом лечении рака пищевода (РП).

Материал и метод исследования. С апреля 2012г по февраль 2013г в исследовании с применением ЭВХТ приняло участие 10 пац. (сред. возраст 54 г). Верхнегрудная локализация опухоли была у 4 чел., среднегрудная — 1 чел., нижнегрудная — 5 чел. Распределение больных по клиническим стадиям заболевания было следующим (7-я TNM, 2010): I-II — 2 чел., III-IV — 8 чел. Для лечения РП с I-II ст. заболевания был применен только хирургический метод лечения. Больным с III-IV ст. был применен метод индукционной химиолучевой терапии (ИХЛТ) с использованием внутрисветовой брахитерапии (БТ). Средняя протяженность РП в группе больных с ИХЛТ составила 7 см. ИХЛТ включала в себя три сеанса БТ (7Gy X 3; q7d) и два цикла химиотерапии (PF; q28d). После ИХЛТ у 4 из 8 чел. отмечен полный (1чел.) или частичный (3чел.) рентгенологический регресс опухоли. Операция типа Lewis с 2F лимфодиссекцией, состоящая из лапароскопической (ЛС) мобилизации желудка с последующим формированием широкого желудочного стебля и анастомозом в куполе правого гемиторакса (ЛС+торакотомия (ТТ)) выполнена 6 пац. Операция типа McKeown (торакоскопия (ТС)

+ЛС+ цервикотомия (ЦТ)) с 3F лимфодиссекцией выполнена 2 пац. В одном случае операция типа McKeown выполнена ТС +лапаротомия +ЦТ и в одном случае ТС при операции McKeown закончена конверсией из-за повреждения бронха.

Результаты. Продолжительность операции типа Lewis (ЛС+ТТ) составила 240±23 мин. Длительность лечения в палате интенсивной терапии (ПИТ) — 2 сут. Полная ЭВХ операция типа McKeown (ТС+ЛС +ЦТ) продолжалась 435 мин. Длительность нахождения в ПИТ — 1 сут. Несостоятельность анастомоза возникла в 2 случаях (в одном случае потребовалась повторной операции). Послеоперационный период при применении ЭВХТ составил в среднем 14 сут.

Вывод. Применение ЭВХТ позволяет выполнять объем оперативного вмешательства, полностью соответствующий онкологическим требованиям. Использование лапароскопических и торакоскопических этапов в хирургическом лечении РП снижает длительность и травматичность операции, что способствует ранней активизации больных и уменьшению длительности послеоперационного периода.

### Ведение пациентов с 4S стадией нейробластомы

*Д. Ю. Качанов, Т. В. Шаманская, Г. М. Муфтахова, А. В. Нечестнюк, Е. С. Андреев, М. Н. Сухов, В. Е. Рачков, С. Р. Варфоломеева, Г. А. Новичкова*

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства Здравоохранения России, Москва.

**Задачи исследования:** 4S стадия нейробластомы является уникальным синдромом, характеризующимся определенным биологическим поведением. Отмечена высокая частота спонтанных регрессий опухоли. Но у части пациентов заболевание приводит к развитию жизнеугрожающих симптомов, обусловленных массивной гепатомегалией, что может потребовать назначения низкодозовых режимов химиотерапии и локальной лучевой терапии на область печени.

**Материалы и методы:** проведен анализ результатов лечения группы пациентов, страдающих нейробластомой 4S стадии.

**Результаты:** за период с 01.01.2012 по 01.08.2013 гг. в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ наблюдались и получали лечение 136 пациентов с диагнозом «нейробластома». У 55 (41%) пациентов диагноз был установлен на первом году жизни, из них 4S стадия диагностирована у 15 (27%) пациентов. Диагноз был верифицирован гистологически в 11 (73%) случаях, в 5 (27%) — на основании клинко-рентгенологических данных. Первичная опухоль локализовались в области надпочечников у 8 (54%) пациентов (в 3 (20%) случаях отмечено билатеральное поражение), в заднем средостении в 5 (33%) случаях, забрюшинно внеоргано у 2 (13%) больных. Наиболее частой локализацией метастазов являлась печень (10 больных — 67%), далее следовали костный мозг — 2 (13%), печень и костный мозг — 2 (13%), кожа — 1 (7%). Анализ цитогенетических маркеров (MYCN, делеция 1p, делеция 11q) выявил делецию 1p в 1 (7%) случае. У 9 (60%) пациентов наличие жизнеугрожающих симптомов потребовало проведения химиотерапии. Наиболее тяжелое состояние пациентов было отмечено в группе больных с массивной гепато-

## ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

мегалией, 2 (13%) из этих пациентов получили лучевую терапию на область печени (СОД 6 Гр). Медиана наблюдения — 6 месяцев (разброс 0,7-14,7). Живы 14 (93%) пациентов, 1 (7%) пациент умер от септических осложнений на фоне проведения химиотерапии.

**Выводы:** ведение пациентов с 4s стадией заболевания требует дифференцированного подхода. Пациенты с жизнеугрожающими симптомами, обусловленными массивной гепатомегалией, требуют незамедлительного начала специфического лечения, включающего химиотерапию и в ряде случаев лучевую терапию.

### Глиосаркомы головного мозга: редкая бикомпонентная опухоль головного мозга

Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Ростовцев Д.М., Мельченко С.А.

ФГУ РНХИ им.проф. А.Л. Поленова Минздрав РФ. Санкт-Петербург, Россия.

В соответствии с классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ, 2007) глиосаркомы рассматриваются как вариант глиобластомы, и также имеют IV степень анаплазии. Клиническая картина этих опухолей схожа. Результаты лечения больных с глиосаркомками остаются на сегодняшний день неудовлетворительными. Средняя продолжительность жизни составляет без проведения лечения 4 мес, а при проведении комплексного лечения 9-10 мес (по данным разных авторов от 6 до 14,8 мес).

**Цель.** Выявить клинико-рентгенологические и патогистологические особенности глиосарком.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов обследования и лечения 40 пациентов с глиосаркомкой, оперированных в РНХИ им.проф.А.Л. Поленова в период с 2002 по 2012 гг., что составило 3,08% от всех больных с глиальными опухолями, проходившими лечение за тот же период. В исследовании преобладали мужчины, соотношение по полу составило 1,5:1. Возраст больных колебался от 18 до 72 лет, средний возраст составил 56,5 года.

**Результаты.** Клиническая картина у больных с глиосаркомками и глиобластомами схожа. По данным нейровизуализационных методов исследования около 50% глиосарком имеют четкие границы с окружающими тканями и прилегают к ТМО широким основанием, напоминая менингиомы. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании обращает на себя внимание то, что в подавляющем большинстве препаратов «глиобластомная» порция опухоли плотно переплетена с «саркоматозным» компонентом, который происходит из разрастающейся адвентиции сосудов опухоли, что позволяет нам придерживаться «сосудистой» теории гистогенеза этих опухолей.

**Выводы.** Клиническая картина глиосарком и глиобластом не имеет существенных отличий. Рентгенологически следует выделять два типа глиосарком: первый из них по своим нейровизуализационным характеристикам схож с глиобластомой, другой больше напоминает менингиому. По всей видимости, это обусловлено гистологическим составом опухоли. Обращает на себя внимание, относительно высокий процент метастазирования глиосарком в нашем исследовании, что соотносится с данными мировой литературы. Гистогенез этих опухолей в настоящий время остается неизвестным и требует дальнейшего изучения.

### Использование фотодиагностики и фотодинамической терапии в лечении глиальных опухолей

Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, И.В. Яковенко, К.С. Бурнин, Г.В. Папаян, Кальменс В.Я.

ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздрав РФ. Санкт-Петербург, Россия.

Интраоперационное определение радикальности удаления глиальной опухоли зачастую представляет собой сложную задачу. Как правило, для этого используют УЗ-диагностику, фотодиагностику, реже интраоперационную МРТ. Преимуществом фотодиагностики является ее небольшая стоимость (по сравнению с интраоперационным МРТ), меньшая субъективность по сравнению с УЗ-контролем, возможность определения границы перифокальной зоны опухоли и непосредственно опухолевую ткань.

**Цели и задачи.** Изучение и оценка результатов применения фотосенсибилизаторов для проведения фотодиагностики и фотодинамической терапии во время хирургического вмешательства на глиальных опухолях головного мозга.

**Материалы и методы.** В РНХИ им.проф. А.Л. Поленова с 2002 по 2013 г. 93 больных с глиомами выполнено 98 оперативных вмешательств, во время которых проводилась фотодинамическая терапия и/или фотодиагностика. Возраст пациентов колебался от 18 до 76 лет. В исследовании преобладали мужчины (соотношение составило 1,45:1). В 84 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов е62-го поколения фотодитазин, в 14 случаях — препарат группы порфиринов аласенс. Источником облучения служил полупроводниковый лазер «Лактус-2,5». Для диагностики флюорисценции аласенса использовался микроскоп Pentax, оснащенный диагностическим светофильтром длиной волны 400 Нм. Для определения флюорисценции фотодитазина используют микроскоп Leука OHS — 1, дооснащенный осветителем синего света длиной волны 400 Нм.

**Результаты.** Степень накопления фотосенсибилизатора, по нашим данным, напрямую зависит от степени злокачественности опухоли. Кроме этого плохое накопление фотосенсибилизатора отмечается в опухолях с саркоматозным компонентом, массивными участками некроза. Проведение фотодинамической терапии считается обоснованным, если удаление опухолевой ткани близко к тотальному, и должно быть направлено на перифокальную зону опухоли, что связано с низкой проникающей способностью света в ткань мозга и в ткань опухоли. Флюорисценцию фотодитазина удалось определить у 7 больных из 8 (кроме 1 больного с продолженным ростом глиосаркомы), что позволило объединить две методики: фотодиагностику и фотодинамическую терапию во время проведения одной операции. Данная методика, по-видимому, является перспективной, однако, требует дальнейшей разработки и определения параметров освещения, облучения и регистрации изображения у больных с разными видами глиальных опухолей.

### Поиск этно-специфических мутаций, ассоциированных с наследственным раком молочной железы у коренных жителей Сибири

Н.В. Чердынцева<sup>1</sup>, П.А. Гервас<sup>1</sup>, Е.Н. Воронаева<sup>2</sup>, Л.Ф. Писарева<sup>1</sup>, И.Н. Одинцова<sup>1</sup>, Е.В. Панферова<sup>3</sup>, В.Н. Максимов<sup>2</sup>, М.И. Воевода<sup>2</sup>

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ/ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск; <sup>2</sup>ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, Новосибирск, <sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования», Иркутск

У больных раком молочной железы (РМЖ) монголоидной расы (коренное население Сибири — буряты, тувинцы, хакасы, алтайцы) не найдено мутаций в гене BRCA1, встречающихся у славян, хотя более 10% выборки составили лица с признаками наследственного РМЖ/РЯ (рак яичников). Актуален поиск этно-специфичных мутаций, ассоциированных с РМЖ и РЯ.

**Цель.** Провести секвенирование кодирующей последовательности гена BRCA1 на выборке семей с отягощенным наследственным анамнезом по РМЖ/РЯ лиц монголоидной расы.

**Материал и методы.** Обследовано 2 бурятских семьи с наследственным РМЖ. ДНК выделяли из периферической крови, амплифицировали следующие экзоны гена BRCA1: 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 22. Секвенирование проводили на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ SeqScape v.2.7, Sequence Scanner, Vector NTI.

**Результаты.** При анализе последовательности 11-го экзона выявлена гетерозиготная замена у всех пациентов в положении 1455 C>T, что соответствует однонуклеотидному полиморфизму (ОНП/SNP) rs1799949, у двух пациенток выявлена гетерозиготная точечная замена в положении 1371 A>C, не описанная в базе dbSNP. При анализе последовательности 2-го экзона во всех образцах обнаружено отличие от референсной нуклеотидной последовательности (GenBank, U14680), заключающееся в гомозиготной точечной замене в положении 150 A>C, 5' конец 2-го экзона на границе начала интрона, в базе данных dbSNP эта замена в качестве SNP не описана. Анализ последовательностей других экзонов у всех пациентов выявил гетерозиготные замены в 11-м экзоне (1684 T>C, 1985 C>T, и 2486 A>G), в 16-м экзоне (191 A>G), которые соответствуют rs16940, rs799917, rs16941, rs1799966, описанным в базе данных dbSNP. Обнаружен ряд других известных полиморфизмов у одного или двух обследованных.

**Выводы.** Необходимо исследование остальных экзонов гена BRCA1 для идентификации наследственных мутаций. Работа поддержана грантом РФФИ 12-04-90830.

### Оценка состояния эндометрия у пациенток больных раком молочной железы на фоне приема тамоксифена

Дзюбий Т.И.<sup>1</sup>, Протасова А.Э.<sup>2</sup>, Гайдуков С.Н.<sup>3</sup>, Раскин Г.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Городская поликлиника №109, <sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, <sup>3</sup>Государственный педиатрический медицинский университет, <sup>4</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (все — Санкт-Петербург)

**Задача исследования:** изучить возможность использования метода жидкостной цитологии (ЖЦ) и последующего иммуноцитохимического исследования (ИЦХИ) с целью дифференциальной диагностики и раннего выявления патологических процессов эндометрия на фоне приема

тамоксифена у больных раком молочной железы (РМЖ). Материалы и методы. В исследование было включено 192 больных РМЖ, получающих гормональную терапию тамоксифеном. Все больные были разделены на 3 группы: 1) 82 пациентки (42,7%) без клинических признаков патологии эндометрия; 2) 68 женщин (35,4%) с УЗ признаками гиперплазии эндометрия (ГЭ); 3) 42 больных (21,8%) с клиническими признаками патологии эндометрия. Всем больным проводились УЗИ, аспирация эндометрия, цитологическое исследование методом ЖЦ и ИЦХИ.

**Результаты.** По данным цитологического исследования, в 1-й группе у 44 женщин (53,6%) цитологическая картина эндометрия соответствовала норме. Воспалительные изменения (плазматические клетки) и признаки ГЭ были выявлены у 18 (21,9%) и 19 (23,1%) больных соответственно. Признаков атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) в данной группе не было. У одной больной — подозрение на рак эндометрия (РЭ) (1,2%). Во 2-й группе неизмененный эндометрий обнаружен у 25 женщин (36,7%), воспалительные изменения и признаки ГЭ — у 10 (14,7%) и 26 (38,2%) пациенток соответственно. Признаки АГЭ и подозрение на РЭ выявлены у 7 больных (10,2%). В 3-й группе цитологическая картина ни у одной пациентки не соответствовала норме; воспалительные изменения имелись в 4 случаях (9,5%) и ГЭ — в 27 (64,2%). АГЭ и подозрение на РЭ диагностированы у 8 и 3 больных соответственно (в сумме 26,1%). По результатам последующего ИЦХИ в нормальном эндометрии и при ГЭ выявлялась высокая экспрессия рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), позитивный PTEN и низкий показатель Ki67. Положительная реакция на CD 138 — в случаях воспалительных изменений. АГЭ и подозрение на РЭ при ИЦХИ характеризовались низким уровнем экспрессии ER и PR, негативным PTEN, высокими показателями Ki67 и p53.

**Выводы.** Использование метода ЖЦ и последующего ИЦХИ эндометрия больных РМЖ на фоне приема тамоксифена целесообразно в селективном скрининге с целью дифференциальной диагностики патологических состояний эндометрия, позволяет продолжать гормональную терапию тамоксифеном.

### Изменения радиочувствительности у лиц с хроническим облучением в анамнезе

Мозерова Е. Я., Важенин А. В., Шарабуря Т. М.

Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск

**Задача исследования.** Выявление особенностей реакций нормальных тканей на лучевую терапию с целью определения изменений радиочувствительности у онкологических больных с хроническим облучением в анамнезе.

**Материалы и методы.** 89 пациентов, получавших дистанционную лучевую терапию по поводу солидного локализованного или местно-распространенного рака различных локализаций, ранее подвергшихся хроническому аварийному радиационному воздействию, обусловленному производственной деятельностью ПО «Маяк», составили основную группу; 182 пациента контрольной группы предшествующему облучению не подвергались. В основной группе пациентов средняя поглощенная доза на красный костный мозг (ККМ), обусловленная хроническим аварийным воздействием, составила 0,356 Гр, медиана



## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

поглощенной дозы на ККМ — 0,0576 Гр; средняя поглощенная доза на мягкие ткани составила 0,048 Гр, медиана — 0,0067 Гр.

**Результаты.** Не выявлено значимых различий в частоте ( $p=0,958$ ) и тяжести ( $p=0,359$ ) лучевых реакций в основной и контрольной группах. Частота перерывов в лечении, обусловленных лучевыми реакциями, оказалось значимо выше в основной группе ( $p=0,019$ ). Завершенность запланированного курса лучевой терапии в основной группе была значимо ниже ( $p<0,001$ ). В подгруппе пациентов с опухолями головы и шеи отмечено значимое усиление тяжести реакций в основной группе ( $p=0,048$ ). При оценке гематологических показателей в процессе лучевой терапии отмечено значимое различие ( $p<0,001$ ) в динамике относительного количества лимфоцитов: у пациентов основной группы снижение составило 40%, контрольной группы — 16%. Регрессионный анализ не выявил влияния дозы предшествующего радиационного воздействия на частоту, тяжесть лучевых реакций и динамику гематологических показателей.

**Выводы.** Отсутствие значимых различий и в частоте и тяжести лучевых реакций, соответствует современным радиобиологическим представлениям о ведущих факторах, влияющих на развитие лучевых реакций. Факт усиления тяжести реакций у пациентов с опухолями головы и шеи может свидетельствовать о повышении радиочувствительности рано реагирующих тканей. Различия в динамике содержания лимфоцитов в процессе лучевой терапии соответствуют ранее полученным *in vitro* данным, описывающим изменения лимфоцитарного звена гемопоэза у лиц, ранее подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

### Подкожная хирургическая коррекция постмастэктомической лимфедемы — важный метод реабилитации онкологических

Д. Б. Сидоров

ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты России, г. Москва

**Задача исследования.** Основу исследования составили клинические материалы обследования и комплексного лечения 217 пациентов с постмастэктомической лимфедемой верхней конечности, которые проходили реабилитационное лечение в хирургическом экспертно-реабилитационном отделении с онкологическими койками ФГБУ ФБ МСЭ Министерства труда и социального развития РФ в 2011-12 гг.

**Материал и методы.** Все пациенты получали лечение диетой (субкалорийная диета с ограничением поваренной соли), медикаментозную терапию (антикоагулянтную, лимфотонизирующую, улучшающую периферическое кровообращение), физиотерапию (магнитотерапию, лазеротерапию, дозированную пневмокомпрессию, фототерапию), массаж (лимфодренажный с бандажированием), ЛФК.

В случаях развития контрактуры плечевого сустава на стороне поражения — занятия на роботизированных реабилитационных аппаратах. В 12 (5,5%) наблюдениях была выполнена подкожная хирургическая коррекция лимфедемы. Показаниями к оперативному лечению были как медицинские (плотный постоянный отек, отмечались

фиброзно-склеротические изменения кожи и подкожной клетчатки, деформация верхней конечности, ограничение подвижности в плечевом, локтевом суставе, трофические нарушения, объем отека конечности превышал 50% объема здоровой конечности, отсутствие эффекта от консервативной терапии), так и социальные факторы (снижение способности к самообслуживанию, труду, отсутствие возможности подбора одежды для выхода из помещения, психо-эмоциональное напряжение, замкнутость).

При проведении подкожной коррекции лимфедемы мы одновременно оперировали плечо и предплечье, при чем с конечности удалялось от 2500 до 3500 мл измененной подкожно-жировой клетчатки. В результате использования тумесцентного раствора с адреналином кровопотеря не превышала 200 мл.

**Результаты.** В срок наблюдения от 2 до 10 месяцев у всех пациентов отмечается выраженная положительная динамика — значительный регресс отека верхней конечности, уменьшение обхвата плеча и предплечья от 8 до 21 см, выраженный психо-эмоциональный подъем и улучшение социальной адаптации (групповая работа психолога, психокоррекция).

### Применение секвенирования следующего поколения для выявления клинически значимых генетических нарушений при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

Баринов А. А., Гагарин И. М., Демидова И. А., Гриневич В. Н., Попов М. И., Махсон А. Н.

ГБУЗ Московская городская онкологическая больница № 62  
Генотипирование с использованием методов секвенирования следующего поколения позволяет значительно расширить возможности поиска мутаций-двигателей онкогенеза, являющихся потенциальными мишенями для таргетной терапии или имеющих прогностическое/предиктивное значение при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ).

**Целью** исследования стало изучение возможности использования готовой панели TruSeq Cancer Panel (Illumina, USA), включающей 48 генов, ассоциирующихся с канцерогенезом при различных типах опухолей, для поиска клинически значимых генетических нарушений при НМРЛ.

**Материалы и методы:** Были проанализированы 23 образца ДНК, выделенных из свежего операционного материала больных НМРЛ. Методом таргетного ресеквенирования двуконцевой (paired-end) библиотеки с помощью прибора Illumina Miseq было исследовано 212 локусов, соответствующих функциональным регионам кодирующей последовательности ДНК, включающим «горячие точки» представленных генов. Биоинформатический анализ проводился с помощью алгоритмов выравнивания BWA и анализа замен Somatic variant caller. К полученным вариантам были применены следующие фильтры: Quality Score больше 30 ( $QS>30$ ), частота варианта больше 0,1 ( $VariantFrequencyEmitCutoff>0.1$ ), глубина покрытия больше 100 ( $Deep\ coverage >100$ ). Дополнительно полученные варианты были аннотированы с помощью сервиса Oncotator (<http://www.broadinstitute.org/oncotator/>) на основе базы соматических мутаций Cosmic V66 database и NCBI/dSNP.

## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Результаты.** Генетический профиль был составлен для 22/23 (95.65%) случаев, со средним покрытием x5722 на образец. Общее количество выявленных генетических вариантов (точечные замены, делеции, инсерции) составило 526, в среднем 25 (17-31) на образец. Из общего пула вариантов 33 были аннотированы по базе Cosmic Sanger Institute как потенциально онкогенные соматические мутации. Наиболее часто выявлялись мутации генов TP53 (10), KIT (6), EGFR (4), KRAS (4), MET (4), обнаружено по одному случаю мутаций в генах FGFR3, PTEN, JAK3, STK11, FBXW7. Мутации в генах EGFR и KRAS во всех случаях были подтверждены прямым секвенированием по Сэнгеру. Среднее количество потенциально клинически значимых мутаций составило 1,8 на образец (0-6). Было обнаружено 3 неизвестных ранее варианта, не содержащихся в базах dSNP и Cosmic, представляющих точечные замены в генах STK11, ATM и RB1.

**Выводы:** Метод таргетного ресеквенирования с использованием готовых панелей генов, ассоциированных с канцерогенезом, может быть успешно использован для выявления клинически значимых онкогенных мутаций, однако, необходима адаптация используемых панелей для клинического применения.

### Протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных и ростовых факторов в ткани злокачественных новообразований

*Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Е.А. Усынин*  
Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, г. Томск

**Задача исследования.** Изучение связи активности протеасом, кальпаинов и содержание металлопротеиназы RAPP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов в различных злокачественных новообразованиях.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены образцы ткани почечноклеточного рака (РП), рака эндометрия (РЭ), плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) и рака мочевого пузыря (РМП). Активность протеасом и кальпаинов определялась флуориметрическим методом. Содержание транскрипционных факторов NF-kB p50 и p65, HIF-1a, ростовых факторов VEGF, ИФР-I и металлопротеиназы RAPP-A в ткани опухоли исследовано с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** В тканях РП и РЭ выявлены корреляционные связи протеасом с содержанием транскрипционных и ростовых факторов. Так, низкая активность 26S протеасом в ткани рака почки связана с нарушением деградации транскрипционного фактора HIF-1 и увеличением продукции ростового фактора VEGF. Активность 20S протеасом при РП связана с экспрессией транскрипционного фактора NF-kB p50. В ткани РЭ экспрессия HIF-1 и ИФР-I также находится под контролем протеасом. Содержание ИФР-I в ткани опухоли регулируется по NF-kB-зависимому механизму. Для металлопротеиназы RAPP-A показана корреляционная связь с HIF-1 и с фактором роста эндотелия сосудов VEGF. В тканях ПКГШ и РМП наблюдались связи кальпаинов и протеасом с транскрипционными факторами, главным образом, NF-kB p50. Выявлено, что при РМП разрушение ядерного фактора HIF-1, связанного с кон-

тролем продукции ростового фактора VEGF, происходит при участии кальпаинов.

**Выводы.** Развитие РП и РЭ связано с регуляцией протеасомами содержания ядерных факторов и опосредованно этим изменением значимых факторов роста. В ткани РЭ, по-видимому, регуляция содержания ростовых факторов связана с металлопротеиназой RAPP-A. В ткани ПКГШ и РМП протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных факторов осуществляется как протеасомами, так и кальпаинами.

### Молекулярно-генетическая диагностика изменений слизистой культуры желудка у больных, перенесших его резекцию

*Чекунова Н.В.<sup>1</sup>, Хоробрых Т.В.<sup>1</sup>, Немцова М.В.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУ Медико-генетический научный Центр РАМН, Москва, Россия

**Задача исследования:** Исследовать связь аномального метилирования генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK, RUNX3 с основными клиническими показателями и морфологическими характеристиками у больных, перенесших резекцию желудка по поводу рака для прогнозирования генерализации опухолевого процесса и развития рецидива заболевания.

**Материал и методы:** Аномальное метилирование генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK, RUNX3 исследовали в послеоперационных биоптатах слизистой культуры желудка, полученных при ЭГДС, методом МЧ-ПЦР и МС-ПЦР, у 40 ранее оперированных больных. Больные наблюдались в клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко в течение двухлетнего срока после операции. Материал для исследования получали через 6-12 месяцев после операции, морфологический анализ подтвердил отсутствие в биоптатах опухолевых клеток. Гены, выбранные для анализа, являются опухолевыми супрессорами, непосредственно влияют на сдерживание опухолевого роста. Их инактивация в результате аномального метилирования характерна для различных видов опухолей, не выявляется при развитии воспалительных заболеваний.

**Результаты:** Аномальное метилирование генов RASSF1A, MLH1, DAPK в биоптатах культуры желудка не выявлено, а генов N33, CDH1 и RUNX3 выявлено в 9 из 40 образцов. Определено, что наличие аномального метилирования генов в биоптатах достоверно связано с генерализацией опухолевого процесса ( $p=0,029$ ), и является маркером негативного прогноза у наблюдаемых больных, оперированных по поводу рака желудка. За время наблюдения рецидива в культуру желудка у больных выявлено не было, однако, в группе с наличием метилирования в биоптатах риск рецидивирования остается высоким. Определено метилирования генов в материале, полученном при ЭГДС, может в дальнейшем иметь практическое применение для прогнозирования развития генерализации процесса и рецидива заболевания.

**Выводы:** Использование молекулярно-генетических клинических маркеров может являться дополнительным фактором прогноза заболевания в послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу рака желудка.

### Сочетание декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка и механической желтухи опухолевого генеза — две проблемы один дренаж

Земляной В. П., Иванов А. С., Драч Л. Л., Мурадов Г. Г.  
СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

С 2006 по 2012 годы в клинике наблюдалось 196 больных с механической желтухой опухолевого генеза (58,1% — рак поджелудочной железы, 19,7% — холангиоцеллюлярный рак, 11,6% — метастазы в печёночно-двенадцатиперстную связку, 7,1% рак желчного пузыря и 3,5% рак большого дуоденального сосочка). У 22 больных наблюдалось сочетание механической желтухи с декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки различной природы (прорастание и сдавление опухоли головки поджелудочной железы, рак выходного отдела желудка с метастазами в печёночно-двенадцатиперстную связку). Тяжесть состояния таких больных определяется не только печёночной недостаточностью, но и выраженными белковыми и электролитными нарушениями. В 2006 году нами был получен патент на полезную модель катетера для наружно-внутреннего дренирования желчных путей (№ 60864 от 13.06.2006), который позволяет одновременно производить как декомпрессию желчных путей с целью купирования механической желтухи, так и создаёт канал для доставки смесей для энтерального питания в нижне-горизонтальную ветвь двенадцатиперстной кишки. Катетер представляет собой двухпросветную трубку. Один канал имеет отверстия на протяжении части дренажа, располагающейся как в холедохе, так и в двенадцатиперстной кишке, что обеспечивает поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Второй канал имеет отверстия только на уровне просвета кишки — данный канал используется для энтерального питания. Диаметр катетера 12-14 Fr.. Диаметр канала для введения питательных смесей достаточен для возможности введения через него современных жидких смесей для энтерального питания. Использование катетера предложенной конструкции позволило адекватно подготовить 18 больных к паллиативным операциям, а 4-х больных к панкреатодуоденальной резекции. Через 7-10 дней после установки дренажа, в зависимости от тяжести предшествующих изменений, у больных происходила нормализация биохимических показателей. Летальных случаев в раннем послеоперационном периоде в этой тяжёлой группе больных не было. Таким образом, предложенная конструкция транспечёночного дренажа позволяет у больных с сочетанием механической желтухи и декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка из одного доступа обеспечивать дренирование желчных путей и адекватное энтеральное питание.

### Экономические преимущества превентивного турникета перед протективной колостомой при резекциях прямой кишки

Э. А. Каливо, М. Х. Фридман

ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер»

г. Санкт-Петербург, Россия

Низкие передние резекции прямой кишки практически всегда заканчиваются формированием протективной трансверзо (илео-) стомы с целью отключения прямоки-

шечного анастомоза от пассажа кишечного содержимого (в среднем на 2 месяца). В случае несостоятельности анастомоза, хорошо ушитая тазовая брюшина, а так же адекватно дренированное пресакральное пространство и протективная колостома позволяют не прибегать к релапаротомии и разобщению анастомоза. Однако, анализируя фактическое соотношение частоты развития несостоятельности прямокишечного анастомоза к количеству сформированных протективных колостом, мы увидели, что в 80% случаев протективная колостома была сформирована напрасно. В связи с этим, у ряда больных мы предложили изменить подход к необходимости протективной колостомы. Если позволяют анатомо-конституциональные особенности пациента (отсутствие ожирения, мобильная поперечно-ободочная кишка), надёжно ушита тазовая брюшина, адекватно дренировано пресакральное пространство и полость малого таза, то мы не накладываем колостому, а обходимся формированием т. н. превентивного турникета.

**Суть метода:** в ср/3 поперечно-ободочная кишка мобилизуется от большого сальника и желудочно-ободочной связки так, как это надо для протективной трансверзостомы. Под кишку заводятся тонкий латексный или полихлорвиниловый турникет. Проверяется мобильность кишки путем ее тракции через лапаротомную рану за турникет и кишка возвращается в брюшную полость. Оба конца турникета выводятся между швов лапаротомной раны наружу. В случае неосложненного послеоперационного периода турникет свободно извлекается на 8-10 сутки. При появлении признаков несостоятельности анастомоза снимаем 5 швов с кожи и апоневроза и вытягиваем петлю поперечно-ободочной кишки за турникет, меняем его на накожный ретрактор, надёжно фиксирующим колостому в ране. Лечение самой несостоятельности занимает около 2 недель. За это время колостома надёжно срастается с передней брюшной стенкой, что позволяет убрать накожный ретрактор, рассечь заднюю стенку колостомы и получить полноценную двуствольную колостому, отграничивающую прямокишечный анастомоз от кишечного содержимого. Таким образом мы избегаем «напрасных» колостом, формирование которых приводит к значительным материальным затратам.

Так, на примере 1 стомированного больного, выглядят материальные потери за 2 месяца:

- обеспечение средствами ухода (калоприемники, защитные пасты и т. п.) — 15 094 р.
- прием пациента стома-терапевтом и специалистами поликлиники — 3 410 р.
- выплаты по листу временной нетрудоспособности — 23 000 р.
- расходы на повторную госпитализацию и оперативное лечение — 38 273 р.

Т.о. сумма немотивированных затрат может составить 79 777 рублей

**Выводы.** 1. Количество сформированных протективных коло (илео) стом в 4 раза превышает число развившихся несостоятельности прямокишечных анастомозов.

2. Формирование отсроченной колостомы с использованием превентивного турникета помогает просто и эффективно лечить пациентов непосредственно по факту возникновения осложнения. 3. Методика «превентивного турникета» позволяет добиться значимого экономического эффекта и улучшения социальной реабилитации онкологических пациентов.