

ТЕЗИСЫ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .	116
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	117
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	127
РАК ЛЕГКОГО	144
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	149
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	166
ОНКОХИРУРГИЯ	172
ОНКОУРОЛОГИЯ	176
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	180
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	193
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	196
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	200
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	204
ОНКОГЕНЕТИКА	213
МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ	217
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	219
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ	220
ДРУГОЕ	223

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Аналитические показатели. Индекс достоверности учета больных раком желудка

В. М. Мерабишвили

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: bogdanova.k@mail.ru

Цель. Изучить специфику ИДУ в целом для населения России и отдельно для мужчин и женщин. Выявить особенности ИДУ для по возрастных показателей в целом для России и по Санкт-Петербургу.

Материалы и методы. Материалами для исследования отобраны официальные данные сводных отчетов заболеваемости и смертности по России и Санкт-Петербургу, включая и по возрастные характеристики. Использован метод индексных оценок.

Результаты. В целом по России ИДУ более 1,0 отмечен на административных территориях трех автономных республик: Карачаево-Черкесии, Адыгеи и Северной Осетии. У мужчин к этому добавляется Курганская, Кемеровская область и г. Москва. У женщин ИДУ больше 1,0 еще и в Европейской а. о., Забайкальском крае и г. Севастополе. Более 0,9 ИДУ на оба пола отмечен на 10 административных территориях, у мужчин – на 11, у женщин – на 7. Учитывая установленный порядок регистрации смерти мужчин, можно предположить, что в Москве величина ИДУ может быть связана со стремлением больных лечиться в центрах столицы, где зафиксирован факт смерти больного, но все равно величина ИДУ превышает разумные пределы, так как ее величина не должна превышать 0,8. А территории, где ИДУ РЖ 0,8 и больше, – 41, т. е. почти половина страны.

Следовательно, недоучет первичных случаев РЖ составляет не менее 20–25%, т. е. 7–10 тыс. больных. В мировом сообществе при ранговом распределении стандартизованных уровней онкологической заболеваемости Россия, как и Санкт-Петербург, находятся на 300 месте. Более тщательный учет первичных случаев рака мог бы переместить на 200-е места. В Санкт-Петербурге ИДУ РЖ составляет 0,75, что тоже немало. Однако при рассмотрении этого индекса по возрастно-половым группам выясняется, что в старших возрастных группах ИДУ существенно выше названной величины. Это же относится ко многим административным территориям и в среднем по России.

Заключение. Расчеты ИДУ показывают, что относительно РЖ в России, как во многих других странах, по локализациям с высоким уровнем летальности существует недоучет 20–25%, большие потери, особенно среди лиц пожилых и старческих возрастов. ИДУ позволяет корректировать величину реально заболевших злокачественными новообразованиями, особенно при проведении онко-эпидемиологических исследований.

Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование)

В. М. Мерабишвили

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: bogdanova.k@mail.ru

Цель. Проведение расчета показателей выживаемости онкологических больных на популяционном уровне в сравнении с международными данными программ Eurocare.

Материалы и методы. Данные Популяционных раковых регистров 12 административных территорий России и данные Eurocare.

Результаты. Впервые в России проведены расчеты 1- и 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных по 12 административным территориям. Установлены близкие уровни расчетных показателей. Проведен комплекс работ по стандартизации баз данных на основе удельного веса онкологических больных, учтенных в России, с высоким уровнем летальности. Расчеты выживаемости больных с учетом стадии заболевания показали несоответствие данных одногодичной летальности (ф. № 7) и ее реального состояния, особенно для мужского населения. Исчисленные коэффициенты наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных показали близость с рядом европейских стран. Выявлена положительная динамика выживаемости онкологических больных по большинству локализаций ЗНО.

Заключение. Необходимо срочное изменение порядка учета онкологических больных на популяционном уровне. Отчет по ф. № 7 формировать не ранее, чем через 9–12 месяцев после завершения отчетного года и полного сбора данных на умерших больных, как это осуществляют большинство раковых регистров в мире. Одногодичная летальность не может быть менее 30–35%, особенно среди мужского населения. Расчеты показателей выживаемости должны проводиться только при условии доступа врачей к базе данных умерших и полного освоения программ расчета показателей.

ПСА-скрининг злокачественных новообразований предстательной железы как эффективный метод вторичной профилактики: влияние на выживаемость пациентов (на примере Челябинской области)

Т. С. Новикова, А. С. Доможирова, И. А. Аксенова

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск;
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск

e-mail: novikovats@chelonco.ru

Цель. Оценить влияние ПСА-скрининга на показатели выживаемости онкологических больных ЗНО предстательной железы в Челябинской области в 2010–2015 гг.

Материалы и методы. Ретроспективно сформировано две группы пациентов, диагноз которым установлен в 2010–2015 гг.: группа пациентов, выявленных при ПСА-скрининге (1802 чел.); группа пациентов, выявленных при других обстоятельствах, исключая ПСА-скрининг (4304 чел.). В группах рассчитаны показатели кумулятивной скорректированной выживаемости, учитывающие случаи смерти онкологических больных по основному заболеванию. Расчет показателей выживаемости онкологических больных проводился динамическим (актуальным) методом на основе базы данных Популяционного ракового регистра Челябинской области с использованием программного модуля «Расчет показателей выживаемости» (разработчик – ООО «Новел СПб», г. Санкт-Петербург). В группах проведен сравнительный анализ показателей 1-, 3- и 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости. С использованием критерия Стьюдента определен уровень достоверности различий показателей выживаемости в исследуемых группах.

Результаты. Показатели кумулятивной скорректированной выживаемости в группе скрининга составили за 1-летний период – 93,1%, за 3-летний период – 81,3%, за 5-летний период – 72,6%. В группе контроля аналогичные показатели составили за 1-летний период – 84,0%, за 3-летний период – 67,4%, за 5-летний период – 56,6%. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости в группе скрининга превышают аналогичные показатели в группе контроля на 9,1; 13,9 и 16,0% соответственно ($p=0,001$). С увеличением периода наблюдения показатели выживаемости имеют тенденцию к снижению, а различия в показателях между группами увеличиваются.

Заключение. Проведение ПСА-скрининга обуславливает достоверное увеличение выживаемости онкологических больных ЗНО предстательной железы. Популяционный раковый регистр является основой для проведения расчетов выживаемости онкологических больных по международным стандартам.

Особенности организации скрининга рака молочной железы в Республике Беларусь

Е. Хоревич¹, В. Ошарин¹, Е. Шаповал¹, Д. Микулич¹, П. Моев¹, В. Русович², В. Смелов³, С. Красный¹

Место работы: ¹РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; ²Страновой офис Всемирной организации здравоохранения в Республике Беларусь, Минск, Республика Беларусь; ³Группа противораковой борьбы, Международное агентство по изучению рака, Всемирная организация здравоохранения, Лион, Франция; проект БЕЛМЕД «Профилактика неинфекционных заболеваний, продвижение здорового образа жизни и поддержка модернизации системы здравоохранения в Республике Беларусь»
e-mail: ehorevich@gmail.com

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) в Республике Беларусь находится на I месте по заболеваемости среди женского населения (17,6%), как и в большинстве развитых стран мира. У каждой четвертой пациентки РМЖ диагностируется в III–IV стадиях. Эффективность лечения определяется стадией онкологического процесса. Опыт стран Европейского союза, США и ряда других развитых стран показал, что внедрение организованных популяционных скрининговых программ позволяет сместить раннюю диагностику РМЖ в сторону выявления ранних стадий и, тем самым, снизить показатели смертности от РМЖ.

На сегодняшний момент самым эффективным методом скрининга РМЖ является маммография. С появлением в РБ отечественного производителя маммографической техники были созданы предпосылки для проведения скрининга рака молочной железы. Скрининг РМЖ начался в виде пилотного проекта на базе одной из поликлиник г. Минска в 2012 г., а Государственная программа по профилактике неинфекционных заболеваний, которая стартовала в 2016 г., позволила перейти от пилотных проектов к начальной стадии внедрения скрининга РМЖ в национальном масштабе.

Материалы и методы. Для координации планирования и реализации программы скрининга и ранней диагностики рака в РБ, а также разработки мероприятий, направленных на повышение эффективности скрининга в стране, приказом Министерства здравоохранения утвержден Республиканский координационный совет по скринингу и ранней диагностике рака, включающий организаторов здравоохранения и специалистов по профилю. В 2016 г. на базе РНПЦ ОМР им. Александрова была создана мультидисциплинарная

группа, в обязанности которой входит разработка нормативных документов, организация, координация, анализ результатов и контроль качества проведения скрининга в масштабах страны. В качестве скринингового теста РМЖ используется цифровая рентгеновская маммография. Целевую группу составляют женщины в возрасте 50–69 лет, интервал проведения скрининговой маммографии – 1 раз в 2 года, внедрено двойное чтение маммографических изображений.

Результаты. В рамках проекта БЕЛМЕД впервые на территории Евразийского союза начата подготовка к проведению популяционного скрининга РМЖ с участием экспертов ВОЗ, МАИР, ПРООН, ЮНПФА, а также обучение специалистов, участвующих в организации и проведении скрининга РМЖ в РБ (организаторы здравоохранения, врачи-рентгенологи, врачи-методисты, врачи-статистики и др.). К обучению привлекались преподаватели из ведущих тренировочных центров по скринингу РМЖ Общественного здравоохранения Великобритании, специалисты Международного агентства по изучению рака из ВОЗ. В настоящее время продолжает разрабатываться информационная программа скрининга.

Заключение. Проведенная организационно-методическая работа позволила: 1) начать проведение скрининга РМЖ на нормативно-правовой основе, 2) с четкой организационной структурой, отвечающей за качество проведения скрининга в стране, 3) с внедрением международных стандартов по маммографической оценке изображений и анализа данных, а также 4) разработать информационные материалы для целевой группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Интраоперационная гипертермия за счет нагрева персонального аппликатора в переменном магнитном поле субмегагерцового диапазона при лечении злокачественных опухолей

И. Л. Васильченко, А. М. Осинцев, А. В. Тулицын, А. С. Зверев, В. В. Рынок

Место работы: ГБУЗ КО ОКОД, Кмерово; ФГБОУ ВО КемГУ, Кемерово

e-mail: ivasi74@yandex.ru

Цель. Целью предлагаемого проекта является разработка комбинированного метода лечения местнораспространенных форм рака на основе сочетания контактной интраоперационной лучевой терапии с принципиально новым методом проведения локальной гипертермии, осуществляемой за счет индукционного нагрева индивидуального интраоперационного изготовленного аппликатора.

Материалы и методы. В основе предлагаемой технологии лежит интраоперационное изготовление индивидуального аппликатора из самополимеризующегося материала, повторяющего форму опухоли или ложе удаленной опухоли. На стадии изготовления в полимерную основу аппликатора вводят ферромагнитные частицы и интрастаты аппарата брахитерапии. Аппликатор фиксируют в ложе удаленной опухоли, после чего проводят локальную гипертермию за счет индукционного нагрева аппликатора в переменном магнитном поле частотой около 100 кГц, не вызывающем нежелательного нагрева окружающих тканей. Сразу после этого проводят интраоперационную контактную лучевую терапию высокой мощности дозы.

Результаты. Метод контактной лучевой терапии высокой мощности дозы с использованием индивидуального аппликатора успешно внедрен в клиническую практику. Создан и успешно опробован (*in vitro u in vivo*) действующий лабораторный образец установки для проведения конформной гипертермии. На основе теоретических и экспериментальных оценок обоснована возможность применения метода в медицинской практике.

Заключение. К преимуществам разработанного метода следует отнести высокую точность локализации нагрева за счет использования индивидуального тканеэквивалентного аппликатора; возможность сочетания гипертермического нагрева с контактной лучевой терапией опухоли в рамках одного метода; использование частот электромагнитных полей, не вызывающих неконтролируемого нагрева окружающих тканей; существенно меньшая напряженность переменного магнитного поля по сравнению, например, с методом магнитно-жидкостной гипертермии (MFH); простота использования при лечении злокачественных опухолей.

Изучение роли опухоль-ассоциированных фибробластов в формировании опухолевого микроокружения

Н. И. Игнатова, И. Н. Дружкова, М. М. Лукина, М. В. Ширманова, Е. В. Загайнова

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ, Нижний Новгород

e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Цель. Изучение ряда функциональных характеристик опухоль-ассоциированных фибробластов для установления их влияния на опухолевые клетки.

Материалы и методы. Исследование выполнено *in vitro* в моделях ко-культур фибробластов и опухолевых клеток и соответствующих монокультур. В работе задействованы библиотечные линии колоректального рака человека, фибробласты, выделенные из кожи человека, временные культуры колоректального рака и CAFs, выделенные из образцов опухолей пациентов. В культурах колоректального рака оценивали миграционную активность («заживление монослоя»), выраженность ЭМП по экспрессии двух ключевых маркеров – E-кадгерина и виментина. Также оценивалась способность фибробластов структурировать коллаген. Для изучения функциональных параметров использовали спектр методов: двухфотонная флуоресцентная микроскопия с генерацией второй гармоники, иммуноцитохимический анализ маркеров ЭМП и активированности фибробластов.

Результаты. В ходе исследования проведена оптимизация методик выделения и культивирования двух субпопуляций клеток из колоректальных опухолей пациентов: опухолевых клеток и опухоль-ассоциированных фибробластов. Охарактеризованы временные и библиотечные линии колоректального рака по экспрессии маркеров ЭМП. Исследован в динамике процесс структурирования коллагена и его оптические свойства под влиянием опухолевых клеток и фибробластов в процессе их взаимодействия в модели клеточных ко-культур на гидрогелях коллагена. Выполнено сравнение способности к структурированию коллагена у нормальных фибробластов и CAFs в присутствии опухолевых клеток и без них.

Заключение. Показана активация нормальных фибробластов под влиянием опухолевых клеток и изменения их фенотипического и функционального статуса. Полученные данные подтверждают вовлеченность исследованных параметров

в опухоли-стромальную коэволюцию и регуляцию опухолевой инвазии. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 17-00-00193.

Исследование опухолевого метаболизма методом многофотонной микроскопии с временным разрешением

М. М. Лукина, И. Н. Дружкова, В. В. Дуденкова, Л. Е. Шимолина, Н. И. Игнатова, Е. В. Загайнова, М. В. Ширманова

Место работы: Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород; Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород

e-mail: kuznetsova.m.m@yandex.ru

Цель. Исследование опухолевого метаболизма *in vitro* и *in vivo* методом многофотонной флуоресцентной микроскопии с временным разрешением.

Материалы и методы. Исследование проводили на опухолевых клетках и фибробластах. Для анализа изменения энергетического метаболизма в процессе химиотерапии были использованы клеточные линии HeLa Kyoto (рак шейки матки человека) и CT26 (колоректальный рак мыши). Клетки HeLa Kyoto в условиях *in vitro* инкубировали в присутствии цисплатина и паклитаксела. *In vivo* исследования энергетического метаболизма проводили на мышцах линии Balb/C с подкожно привитыми опухолями CT26 при лечении химиопрепаратами цисплатин, паклитаксел и иринотекан. Работа была выполнена на многофотонном флуоресцентном томографе MP7Flex (JenLab, Германия) с FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging) приставкой (Becker & Hickel GmbH, Германия).

Результаты. В результате исследования было выявлено, что опухолевые клетки, выделенные из опухоли пациента, характеризуются значительной метаболической гетерогенностью. Опухоль-ассоциированные фибробласты имели большую метаболическую активность по сравнению с фибробластами, выделенными из кожи. Анализ изменения энергетического метаболизма в процессе химиотерапии показал, что опухолевые клетки после лечения (независимо от используемого химиопрепарата) переходят на митохондриальное дыхание. Важно, что метаболические изменения детектированы достаточно рано – до появления морфологических признаков клеточной гибели *in vitro* и до выраженного торможения роста опухоли по сравнению с нелеченым контролем *in vivo*.

Заключение. Таким образом, данные результаты способствуют пониманию особенностей взаимодействия раковых и стромальных клеток, а также позволяют рассматривать изменение энергетического метаболизма как перспективный критерий раннего ответа опухолевых клеток на химиотерапию. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 17-00-00193 и № 18-315-00373.

Механизмы избирательной противоопухолевой активности катионных пептидов

А. А. Лушникова, Л. Ф. Морозова, А. А. Рудакова, Д. А. Понкратова, С. М. Андреев, К. В. Кожихова, А. В. Онян, Е. Г. Глубокова, О. С. Бурова, М. А. Барышникова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Актуальность. Терапия диссеминированных опухолей – актуальная проблема, решение которой связывают с молекулярно-направленными препаратами, нетоксичными для нормальных клеток. Катионные пептиды (КП) представляют интерес в качестве агентов, индуцирующих избирательную гибель опухолевых клеток в результате взаимодействия с гиперэкспрессированными многофункциональными шаперонными белками нуклеолином/С23 и нуклеофозмином/В23.

Цель исследования. Анализ механизмов избирательной цитотоксичности КП *in vitro*.

Материалы и методы. Семь КП с дендритной и линейной молекулярной структурой, М. в. до 2 кДа и зарядом от 4+ до 14+; панель перевиваемых клеточных линий меланомы кожи (МК) – mel IS, mel H, mel Z, рака яичников (РЯ) – CrovCel., рака почки (РП) – Рпоч1-КК и РпочП, контроль – фибробласты кожи перевиваемых линий H1036 и Wi 38. Клеточную суспензию в полной питательной среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки культивировали в 96-луночных планшетах, по 7–10 тыс. клеток в лунке. После 24-часовой инкубации в лунки, за исключением контрольных, вносили водный раствор каждого из тестируемых катионных пептидов в конечной концентрации от 0,25 до 4 мкг/мл, в 3-кратных повторях. Цитотоксичность КП анализировали в стандартных МТТ-тестах через 2–3 суток инкубации клеток с КП, а также после 1–4-часовой инкубации суточной культуры клеток МК, РЯ, РП с КП, флуоресцентно меченным Су-5 (1 мкг/мл) в мини-ячейках (Eppendorf).

После инкубации с КП клетки окрашивали красителем Хекст 33342, DAPI или трипановым синим и иодистым пропином. Для вестерн-блотинга и ИГХ использовали первичные моноклональные тела к С23, В23 и р53 и вторичные мышиные антитела (Abcam). Для ПЦР с обратной транскрипцией на матрице клеточной РНК использовали Verco cDNA synthesis kit (Thermo Fisher Scientific) и пары специфичных праймеров. При проточной цитометрии использовали меченые FITC каспазы 3, 8 и 9.

Результаты. Данные ИГХ-анализа и ОТ ПЦР подтвердили гиперэкспрессию С23/В23 во всех модельных клеточных линиях. МТТ-тесты показали высокую избирательную цитотоксичность 7 изученных КП в отношении опухолевых клеток и нетоксичность в контроле.

По результатам вестерн-блотинга механизм избирательной токсичности связан с гиперэкспрессией в опухолевых клетках шаперонных белков С23/В23, регулирующих ключевые функции клетки – пролиферацию, сборку хроматина, биогенез рибосом, транскрипцию, трансляцию, внутриклеточный и межклеточный транспорт молекул, апоптоз. После 2-часовой инкубации клеток в присутствии Су-5-КП также наблюдался апоптоз, подтвержденный путем микроскопического анализа клеток, дополнительно окрашенных Хекст 33342 и DAPI. ИГХ-анализ выявил совместную локализацию КП, С23 и В23 и р53 в клеточном ядре/ядрышках с последующим экспортом С23/В23 в цитоплазму. С помощью проточной цитометрии обнаружена активация каспаз 3, 8, 9 и супрессия антиапоптозного белка bcl-2, индуцированные при совместной инкубации клеток с КП.

Заключение. На перевиваемых клеточных линиях МК, РЯ и РП обнаружена высокая токсичность семи КП, нетоксичных для морфологически нормальных фибробластов кожи. В основе механизма этой избирательной цитотоксичности – взаимодействие рецепторного С23 с лигандами – КП, транспорт КП в опухолевые клетки, их колокализация в ядре с последующей супрессией bcl-2, активацией каскада каспаз, включая каспазы 3, 8, 9, и р53. Изученные КП и их модифика-

ции перспективны для тестирования *in vivo* в качестве противоопухолевых агентов.

Воздействие вируса болезни Ньюкасла на клеточные линии *in vitro*

А. О. Ситковская¹, Е. Ю. Златник¹, О. Г. Шульгина¹, С. А. Колпаков²

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Ростов-на-Дону
e-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Цель. Определение цитопатического и онколитического действия вируса болезни Ньюкасла (ВБН) на культурах клеток HeLa (рак шейки матки) и СПЭВ (клетки почки эмбриона свиньи). Применение онколитических вирусов (ОВ) не является новейшим открытием, однако в настоящий момент не находит должного признания. Известно, что ОВ предпочтительно инфицируют и уничтожают раковые клетки, что ведет к стимуляции долгосрочных противоопухолевых иммунных реакций. Однако, возможна репликация вируса и в активно пролиферирующих трансформированных клетках, приобретших в результате культивирования «бессмертие», например, клеточная линия СПЭВ. Вирусный онколизис вполне может служить в качестве нового подхода к лечению рака в сочетании со стандартной терапией. Одни из наиболее перспективных – вирусы семейства Paramyxoviridae, в частности ВБН, не являющийся патогенным для человека, и обладающий эффективными механизмами воздействия на опухолевые клетки и индукции иммунного ответа.

Материалы и методы. Для оценки влияния ВБН на кривую роста культуры HeLa, клеточную линию в количестве 400 000 клеток инкубировали с различными концентрациями ВБН (1:50, 1:100, 1:200, 1:400) в 6-луночных планшетах в течение 24, 120 и 188 часов. Подсчет клеток производили в камере Горяева. Определение цитопатического действия (ЦПД) проводилось на культурах клеток СПЭВ и HeLa. Для этого на культуральных флаконах Т75 наращивали клеточные линии до достижения 100% конфлюэнтного монослоя, далее в каждый флакон вносили вирус в разной концентрации (1:20, 1:40, 1:60, 1:80). Оценку ЦПД проводили путем ежедневной визуализации флаконов.

Результаты. Показано, что при наибольшей концентрации ВБН происходило последовательное снижение количества клеток культуры HeLa; при двух средних концентрациях ее количество менялось волнообразно, тем не менее к 7-м суткам (188 час.) произошел полный лизис культуры под действием ВБН. Инкубация минимальной концентрации ВБН с культурой HeLa вызвала ее неполную гибель; в контрольных пробах наблюдался рост культуры, количество клеток достигало 1 100 000. Выраживание ВБН на часто применяемой в вирусологии линии СПЭВ показало выраженное цитопатическое действие при концентрации вируса 1:20, то же разведение продемонстрировало аналогичный эффект на культуре клеток HeLa.

Заключение. Таким образом, выявлен диапазон концентраций ВБН, проявляющих 100% цитопатическое действие на культуру клеток HeLa и СПЭВ, а также онколитическое действие на клеточную линию HeLa. Вместе с тем показана возможность наращивания значительных объемов ВБН на среде СПЭВ.

Влияние индуцированного гипотериоза на частоту возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы в эксперименте

Р.И. Глушаков¹, К.А. Сулин¹, Б.Н. Котив¹, Н.И. Тапильская²
Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. В эксперименте установить влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту возникновения химически индуцированных канцерогенным агентом (N-метил-N-нитрозомочевиной, МНМ) опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 48 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст 4-5 недель, масса 180–200 г). Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы: 1 группа получала L-тироксин в дозе 300 мкг/100 г 1 раз в 3 суток, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 3 суток, 3 группа являлась условно эутиреоидной и являлась контролем МНМ-индуцированного канцерогенеза, 4 группа служила контролем. Субстанции вводились внутривентрально через атравматичный полипропиленовый зонд согласно графику введения.

Для индукции опухолей в первый день наблюдения однократно вводили МНМ в ткань каждой из 6 каудальных молочных желез: по 1 мг МНМ в 0,1 мл физиологического раствора. Через 32 недели всех животных забивали после усыпления парами эфира. Всех павших и забитых животных подвергали частичной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10% формалине, а затем по стандартной гистологической методике выполняли проводку материала.

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986, 15.06.2006) и одобрена локальным этическим комитетом. Статистический анализ проводили с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни).

Результаты. В результате канцерогенного воздействия МНМ в первых трех группах еще до окончания наблюдения часть лабораторных животных погибла, при этом в группе без воздействия МНМ гибель составила 8,3%, (1 крыса), явная причина гибели лабораторного животного не установлена. По завершении эксперимента (32 недели) в группах с введением МНМ зарегистрированы множественные опухоли молочной железы: 91,7% (31 макроскопическая опухоль) – в гипертиреоидной группе, 41,7% (16 макроскопических опухолей) – в гипотиреоидной группе, 66,7% (23 макроскопических опухоли) – в эутиреоидной группах (достоверность получена при сравнении гипер- и гипотиреоидных групп, $p < 0,05$).

Следует отметить, что первые визуально определяемые опухоли появились на 16-й, 19-й и 24-й неделе эксперимента в гипер-, эу- и гипотиреоидной группах соответственно.

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз у лабораторных животных с МНМ-индуцированными опухолями молочной железы приводит снижению частоты развития злокачественных новообразований молочной железы.

Влияние медикаментозного гипо- и гипертиреоза на частоту возникновения химически индуцированных опухолей толстой кишки в эксперименте

К.А. Сулин¹, Р.И. Глушаков¹, Р.А. Курбанов², Б.Н. Котив¹, Н.И. Тапильская²
Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. В эксперименте установить влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса (гипо- и гипертиреоза) на частоту возникновения химически индуцированных канцерогенным агентом (N-метил-N-нитрозомочевиной, МНМ) опухолей толстой кишки.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст 5–6 недель, масса 180–220 г на начало эксперимента). Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы: 1 группа получала L-тироксин в дозе 300 мкг/100 г 1 раз в 3 суток, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 3 суток, 3 группа являлась условно эутиреоидной и являлась контролем МНМ-индуцированного канцерогенеза, 4 группа служила контролем эксперимента. Субстанции вводились внутривентрально через атравматичный полипропиленовый зонд согласно графику введения.

Для индукции опухолей толстой кишки с началом эксперимента (со 2-го дня введения препаратов) каждому лабораторному животному первых трех групп были проведены 6 интравентральных инстилляций МНМ с интервалом 1 раз в 7 дней по 4 мг МНМ в 1,0 мл физиологического раствора, при этом глубина введения ректального зонда соответствовала 7–8 см. Через 30 недель всех животных забивали после усыпления парами эфира. Всех павших и забитых животных подвергали частичной аутопсии.

Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10% формалине, а затем по стандартной гистологической методике выполняли проводку материала. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986, 15.06.2006) и одобрена локальным этическим комитетом. Статистический анализ проводили с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни).

Результаты. По завершении эксперимента (30 недель) в группах с введением МНМ зарегистрированы опухоли толстой кишки: 85,0% (28 макроскопических опухолей, в 21 случае – аденокарциномы, в 7 – случаях аденомы) – в гипертиреоидной группе, 35,0% (11 макроскопических опухолей, в 6 случаях – аденокарциномы, в 5 – случаях аденомы) – в гипотиреоидной группе, 55,0% (19 макроскопических опухолей, в 13 случаях – аденокарциномы, в 6 случаях – аденомы) – в эутиреоидной группах (достоверность получена при сравнении гипер- и гипотиреоидных групп, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз и гипертиреоз на использованной модели индукции опухолей толстой кишки у самок крыс путем контактного воздействия МНМ на органы-мишени приводил к торможению и ускорению «естественной истории развития опухоли».

Влияние тиреоидного статуса на течение злокачественной меланомы у самок мышей линии СЗН-А в эксперименте

Р. И. Глушаков¹, К. А. Сулин¹, Б. Н. Котив¹, Н. И. Тапильская²
Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. В эксперименте установить влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса (гипо- и гипертиреоза) на рост меланомы B16/F10 у самок мышей линии СЗН-А.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых лабораторных самках мышей линии СЗН-А (возраст 4–6 недель, масса 18–20 г на начало эксперимента). Меланому B16/F10 из коллекции опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (2-й пассаж) трансплантировали лабораторным животным по стандартной методике (по 40 мг подкожно).

После трансплантации опухолевой культуры лабораторные животные были рандомизированно распределены на 3 равные группы по 20 животных в каждой: 1 группа получала L-тироксин в дозе 250 мкг/100 г 1 раз в 3 суток, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 3 суток, 3 группа являлась условно эутиреоидной.

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986, 15.06.2006) и одобрена локальным этическим комитетом.

Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, показателей медианы продолжительности жизни в группах – с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости – по тесту Манта-Кокса.

Результаты. Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составили 29,4±2,7 (минимальная – 23 сут., максимальная – 37 сут.), 26,5±2,5 (минимальная – 18 сут., максимальная – 28 сут.) и 33,7±3,1 (минимальная – 27 сут., максимальная – 40 сут.) дней для контрольной, гипертиреоидной и гипотиреоидной группами соответственно. Отмечалось увеличение продолжительности жизни (14,6%) в гипотиреоидной группе, при этом в гипертиреоидной группе имело место снижение продолжительности жизни (– 9,8%). Достоверное изменение продолжительности жизни отмечено при сравнении гипо- и гипертиреоидных групп ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, тиреоидный статус оказывает влияние на течение злокачественной меланомы у самок мышей СЗН-А в эксперименте.

Экспериментальное изучение химиопрофилактических свойств комплекса полипренолов из хвои ели европейской *Picea abies* (L.) на модели канцерогенеза предстательной железы

Я. Г. Муразов, В. Г. Беспалов
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: yaroslav84@yandex.ru

Цель. Оценить антиканцерогенные эффекты комплекса полипренолов (КП) высокой степени очистки из хвои ели *Picea abies* (L.) на модели канцерогенеза предстательной железы (ПЖ) у грызунов.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на 82 половозрелых крысах-самцах Wistar. Индукция канцерогенеза ПЖ проводилась с использованием собственной модификации комбинированной модели с сочетанным введением канцерогена N-метил-N-нитрозомочевина и пролонгированного препарата тестостерона, которому предшествовала хирургическая кастрация животных.

Было сформировано 3 группы животных: опытная группа ($n=32$) – животные с экспериментальной патологией получали КП, разведенный в растительном масле; негативный контроль ($n=38$) – животные с патологией получали растительное масло; интактный контроль ($n=12$) – животные не получали никаких воздействий. Длительность эксперимента составила 56 недель. По окончании эксперимента, а также у животных в терминальном состоянии животных ПЖ и семенные пузырьки подвергались гистологической обработке с последующим анализом серийных срезов всех отделов ПЖ.

Результаты. По сравнению с группой негативного контроля, комплекс достоверно уменьшал общую частоту простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) на 31,7%, множественность ПИН – на 48,4%, частоту ПИН в дорсолатеральном отделе ПЖ – на 29,2%, частоту ПИН в вентральном отделе ПЖ – на 26,4%.

По сравнению с контрольной группой, комплекс достоверно уменьшал общую частоту РПЖ на 30,2%, множественность РПЖ на крысу из группы – на 63,4%, множественность РПЖ на крысу-опухоленосителя РПЖ – на 30,6%, частоту РПЖ в дорсолатеральном отделе простаты – на 34,7%. На фоне длительного применения КП также установлен тренд к снижению частоты метастатического РПЖ на 11,7%.

Заключение. Целесообразно дальнейшее изучение КП в качестве перспективного агента для первичной, вторичной и/или третичной профилактики РПЖ.

Влияние длительной гипоксии на рост гормонозависимых клеток рака молочной железы: регуляция экспрессии BRCA1 и эстрогеновых рецепторов

Е. А. Шестакова, К. Е. Галеева, Н. О. Вихлянцева, А. М. Щербаков, Т. А. Богуш
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: elenaanshestakova@mail.ru

Цель. Нарушение функционирования BRCA1 ассоциировано с развитием рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников. В норме BRCA1 поддерживает стабильность генома, участвуя в репарации двухцепочечных разрывов в молекуле ДНК путем гомологичной рекомбинации. Гипоксия является важным фактором, поддерживающим рост солидных новообразований, и сопровождается ингибированием экспрессии гена BRCA1, обусловленным эпигенетическими механизмами.

Наблюдаемая взаиморегуляция экспрессии гена BRCA1 и гена ESR1, кодирующего эстрогеновый рецептор α (ЭР α), связана также и с координированной регуляцией экспрессии этих генов при воздействии внешних стимулов. Цель исследования – изучение влияния длительной гипоксии на экспрессию BRCA1 и ЭР α в клетках гормонозависимого РМЖ линии MCF-7.

Материалы и методы. Клетки РМЖ линии MCF-7 инкубировали в условиях длительной гипоксии (1% O₂ в течение 3, 5 и 7 суток) в среде DMEM с 10% сыворотки телят. Для количественной оценки экспрессии BRCA1 и ЭР α применялся иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитфлуориметрией, антитела (АТ), специфичные к BRCA1 (SD118), ЭР α (SP-1, ab27614), вторичные АТ, конъюгированные с DyLight 650 (ab98729, ab98510), проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter), программа FlowJo и статистический метод Колмогорова-Смирнова.

Индекс экспрессии маркеров рассчитывали как произведение уровня экспрессии (доля специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля) и интенсивности экспрессии (отношение интенсивности специфической флуоресценции клеток к показателю в контроле).

Результаты. 1. На третьи сутки инкубации в условиях гипоксии (1% O₂) не наблюдалось влияния понижения концентрации кислорода на экспрессию BRCA1 и ЭР α . 2. При воздействии гипоксических условий в течение 5 суток отмечено уменьшение индекса экспрессии BRCA1 в 1,2 раза, а для ЭР α – уменьшение показателя в 1,4 раза по сравнению с контролем (инкубация клеток при нормальном содержании O₂ (21%)). 3. При инкубации клеток в условиях гипоксии в течение 7 суток наблюдался выраженный эффект гипоксии на экспрессию BRCA1 и ЭР α : уменьшение индекса экспрессии в 1,9 и 5,9 раз, соответственно.

Заключение. В клетках гормонозависимого рака молочной железы линии MCF-7 продемонстрировано уменьшение экспрессии опухолевого супрессора BRCA1 и мишени пролиферативных стимулов, ЭР α , при воздействии длительной гипоксии (5–7 суток) с максимальным эффектом ингибирования в 1,9 и 5,9 раз соответственно. Таким образом, длительная гипоксия снижает гормональную зависимость клеток рака молочной железы и блокирует в них экспрессию одного из основных опухолевых супрессоров. Полученные данные открывают перспективы комплексного исследования экспрессии BRCA1 и ЭР α на молекулярном уровне с использованием клеток рака молочной железы линии MCF-7. Работы с клеточными культурами поддержаны грантом РНФ 14-15-00362.

Полиакрилат золота – противоопухолевая активность в эксперименте

Л.А. Островская, Д.Б. Корман, А.К. Грехова, Н.В. Блюхтерова, М.М. Фомина, В.А. Рыкова, Р.Р. Гулиев, А.Н. Осипов¹, К.А. Абзаева², Ж.П. Бурмий³

Место работы: ФГБУН Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, Москва; ¹ФГБУН Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, Москва; ²ФГБУН Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск; ³ФГБУН Институт проблем технологий микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Черноголовка

e-mail: larros@list.ru

Цель. Задача данной работы состояла в экспериментальном изучении противоопухолевой активности и фармакокинетики препарата полиакрилата золота (аурумакрил), относящегося к новому для онкологии классу соединений – металлополиакрилатам.

Материалы и методы. Противоопухолевый эффект аурумакрила (20 мг/кг, в/б, пятикратно) оценивался *in vivo* на моделях карциномы легких Льюис, аденокарциномы Акатол

и аденокарциномы Са-755, цитотоксический эффект – *in vitro* в культуре клеток карциномы молочной железы человека MCF7. Исследование *in vitro* включало оценку выживаемости клеток при воздействии аурумакрила (0,001–1 мг/мл в течение 24 часов) в тесте с трипановым синим и изучение его влияния на кинетику клеточной пролиферации иммуноцитохимическим методом с использованием маркера клеточного деления – белка Ki-67. Доля апоптотических клеток оценивалась с помощью ДНК-связывающего флуоресцентного красителя YO-PRO. Изучение распределения аурумакрила в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис) проводилось путем измерения содержания золота в исследуемых тканях (опухоль, плазма крови, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) мышей на протяжении 48 часов после введения препарата (100 мг/кг, в/б) с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП).

Результаты. Установлено, что аурумакрил ингибирует развитие солидных опухолей мышей на 70–90% по сравнению с контролем и вызывает гибель 70% клеток MCF7 (1 мг/мл, инкубация 24 часа). Запуск раннего апоптоза в опухолевых клетках наблюдается через 1 час после воздействия препарата (1 мг/мл). Кинетика пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток под влиянием аурумакрила претерпевает значительные изменения, выражающиеся в преимущественном накоплении клеток (93%) в фазе пролиферативного покоя G0 и в значительном уменьшении доли делящихся клеток (7%), что свидетельствует об утрате клетками выжившей фракции репродуктивной способности. Установлено преимущественное накопление препарата в почках при крайне низком содержании золота в мозге и относительно равномерном распределении аурумакрила между тканями опухоли, печени, легких и селезенки.

Заключение. Значительная ростингибирующая активность аурумакрила, его высокий цитотоксический эффект, данные фармакокинетического исследования препарата свидетельствуют о целесообразности углубленного доклинического изучения противоопухолевых свойств и механизма действия полиакрилата золота.

Нейрогенная хроническая боль усиливает злокачественность меланомы и способствует раннему метастазированию через накопление факторов роста в перифокальной зоне опухоли

Е.М. Франциянц¹, О.И. Ким¹, И.М. Котиева², Ю.А. Погорелова¹, И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Третьяки¹, Л.Я. Розенко¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gortop@ya.ru

Цель. Изучение уровня некоторых факторов роста в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок в динамике развития экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышах-самках C57BL/6, меланома B16/F10 воспроизведена на фоне модели хронической нейрогенной боли. Животному вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации животному внутримышечно

вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животные: основная группа – 28 мышей, которым меланому B16/F10 воспроизводили после создания модели хронической боли, и контрольная группа – 7 мышей с воспроизведенной моделью хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли (контроль). В группу сравнения (стандартная модель меланомы) вошли 22 мыши с перевивкой меланомы B16/F10 в тех же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения хронической боли. Результаты сравнивали с данными исследования кожи 7 самок интактных мышей (нормой). При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, быстро растет и на 12–16 суток метастазирует в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Содержание EGF, EGFR, IGF1, IGF2, FGF21 и TGF- β 1 определяли методом ИФА со стандартными тест-наборами. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. Хроническая боль увеличивает в коже содержание IGF1 (в 24 раза), IGF2 и EGF (в 3 раза). Через 1 неделю после перевивки меланомы на фоне хронической боли уровни всех факторов роста возрастали в перифокальной зоне меланомы: IGF1 – в 10 раз, IGF2 – в 8 раз, FGF21 – в 4 раза, TGF- β 1 и EGFR – в 2 раза, EGF – в 1,4 раза. В это же время в опухоли возрастала концентрация EGF и EGFR – в среднем в 1,8 раза, и IGF1 – в 1,4 раза. Изменения сохранялись до конца исследования, до гибели мышей через 3 недели. Результат влияния хронической боли на развитие меланомы B16/F10 относительно контрольной группы характеризовался несколькими признаками: ранний выход опухоли, двухфазный рост, раннее 100% метастазирование, в том числе – в нетрадиционные органы, сокращение сроков жизни животных.

Заключение. Хроническая боль, за счет изменения метаболического фона организма, провоцирует накопление факторов роста, особенно в перифокальной зоне меланомы, что усиливает ее злокачественность и провоцирует раннее метастазирование.

Хроническая нейрогенная боль влияет на показатели кининовой системы в коже и опухоли самок мышей при развитии меланомы B16/F10

Ю.А. Погорелова¹, О.И. Кум¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Трепугаки¹, Л.Я. Розенко¹, И.С. Таварян¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение уровня показателей калликреин-кининовой системы (ККС) в меланоме кожи и коже, не связанной с опухолью, мышей-самок в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 (n=132), 8-недельного возраста, массой 24–26 г. Исследования проводились в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием

животных» и приказом Минздрава РФ №267. Манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Животному вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Группы животных: 64 – меланома B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (основная), 22 – модель хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли (контроль с болью), 27 – стандартная перевивка меланомы B16/F10 (группа сравнения), 19 самок интактных мышей (норма). Показатели ККС в цитозольной фракции кожи и опухоли определяли методами ИФА через 1, 2 и 3 недели эксперимента. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. После формирования хронического нейрогенного болевого синдрома (2 недели) в коже контрольных мышей возрастало количество кининогена (КГ), прекалликреина (ПК), снижалось содержание KLK-1, а KLK-14 (специфичный для кожи) не изменялся, относительно нормы ($p < 0,01$). После перевивки меланомы, с 1 по 3 неделю в коже мышей основной группы наблюдали прогрессивный расход КГ, рост ПК, KLK-1 и KLK-14 ($p < 0,01$) и затем – истощение KLK-1 ($p < 0,01$), начиная со 2 недели роста меланомы и накопление его в опухоли с максимумом в конце 3 недели ($p < 0,01$). KLK-14 достоверно возрастал в коже с 1 по 3 неделю, а в опухоли, увеличившись на 1 неделе, стабилизировался. Получены достоверные различия показателей ККС в коже и опухоли мышей всех сравниваемых групп ($p < 0,01$). Влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы B16/F10: опухоли в коже мышей основной группы появлялись через 1 неделю после перевивки, имели двухфазный рост, 100%-е метастазирование, помимо печени и легких, в нетрадиционные органы – сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы – через 4 недели. Средняя продолжительность жизни: в основной группе 19,17 $\pm$ 1,35 дней, в группе сравнения – 30,25 $\pm$ 1,67 дня.

Заключение. 1. Хроническая нейрогенная боль вызывает радикальную перестройку метаболизма ККС в коже интактных мышей: увеличение содержания КГ, ПК и снижение KLK-1. 2. Перевивка меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли сохраняет рост прекалликреина в коже, но увеличивает его расход в ткани опухоли, одновременно с активацией KLK-1 (в коже вплоть до истощения) и KLK-14.

Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы

И.В. Каплиева¹, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, И.М. Котиева², Л.К. Трепугаки¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение в эксперименте влияния хронической боли (ХБ) на уровень половых гормонов в коже, опухоли и окружающих ее тканях у самок мышей линии C57BL/6 в динамике роста перевивной меланомы B16/F10.

Материалы и методы. Самки мышей линии C57BL/6 разделены на группы: интактная (n=7), контрольная с воспроизведением модели ХБ (n=7), группа сравнения – мыши с меланомой B16/F10 (n=22), основная группа – мыши с меланомой B16/F10 ХБ. Через 1, 2 и 3 недели эксперимента в гомогенатах полученных из опухоли, перифокальной зоны (п/з) и неповрежденной кожи с помощью стандартных тест-систем методами ИФА определяли: пролактин (ПРЛ), эстрадиол (Е2), эстрон (Е1), тестостерон общей и свободной форм (Тобщ, Тсв) и прогестерона (Р4). Статистика: Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты. У мышей основной группы опухоль появлялась через 5–7 дней, средняя продолжительность жизни составляла $19,17 \pm 1,35$ дней, метастазы регистрировались через 1 неделю. В группе сравнения опухоль появлялась через 10–12 дней, средняя продолжительность жизни составляла $30,3 \pm 1,68$ дней, метастазы появлялись через 4 недели. В коже контрольных животных повысился уровень Е2 и Е1 в 3 раза, Р4 – в 2,1 раза, но снизилось содержание Т, Тсв и ПРЛ в 1,3; 1,8 и 4,7 раза ($p < 0,05$) соответственно. В основной группе рост меланомы не повлиял на гормональный фон в неповрежденной коже, показатели Е2, Т, ПРЛ и Р4 оставались такими же, как и в контроле, только содержание Е1 повысилось через 1–2 недели. В коже мышей основной группы оказалось выше содержание Е2, Е1 и Р4 ($p < 0,05$), но ниже Т, Тсв и ПРЛ ($p < 0,05$), чем в группе сравнения на всех этапах эксперимента. В опухоли мышей основной группы, по сравнению с контролем, повысился уровень Р4 и сначала снизился, а затем, через 3 недели, повысился Е1. При этом в образцах меланомы основной группы уровень Е2 и Р4 был более чем в 2 раза выше, а пролактина – в 1,7–2,0 раза ниже, чем в группе сравнения. В п/з у мышей основной группы показатели Е2 и Т не отличались от значений в опухоли. Значимые различия касались Е1, Р4 и ПРЛ: ПРЛ в п/з был ниже, чем в опухоли, а Е1 и Р4 через 1–2 недели выше, а затем – уравнился. При этом на протяжении всего роста меланомы уровень Е2, Е1 и Р4 в п/з у мышей основной группы был выше, чем в ткани, окружающей опухоль, у мышей группы сравнения.

Заключение. ХБ вызвала в коже гормональный дисбаланс с превалированием эстрогенов и андрогенов/прогестинового недостаточностью. В результате эндокринный фон кожи у мышей контрольной группы, оказался похожим на кожу у мышей группы сравнения с самостоятельно растущей меланомой. Перевивка меланомы B16/F10 самкам мышей с хроническим болевым синдромом, привела к резкой активации злокачественного процесса, что выразилось в раннем появлении опухоли (на 5–7 дней раньше) и в быстром метастазировании (через 1 неделю), без существенного роста объемов опухолевых узлов.

Влияние хронической нейрогенной боли на динамику уровня эндотелина-1 и компонентов NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10

Л.К. Трепятаки¹, И.М. Котиева², Е.М. Франциянц¹, Е.И. Сурикова¹, И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹, Ю.А. Погорелова¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,

Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель. Хроническая нейрогенная боль является патогенным фактором, запускающим механизмы нарушения гомеостаза. В связи с обнаружением влияния хронической боли на биологические особенности меланомы B16/F10 и на уровень проангиогенных факторов роста мы решили изучить уровень вазоактивного пептида эндотелина-1 и компонентов вазоактивной NO-системы у мышей в процессе роста перевивной меланомы B16/F10 на фоне хронической боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышках-самках. Животным основной группы меланому B16/F10 перевивали под кожу спины через 2 недели после перевязки седалищного нерва с обеих сторон (моделирование хронической нейрогенной боли). Содержание эндотелина-1, NOS-2, NOS-3, L-аргинина, цитруллина, общего нитрита, нитротирозина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) определяли методом ИФА в неповрежденной опухоли кожи и в ткани опухоли через 1, 2 и 3 недели после перевивки меланомы.

Результаты. При росте опухоли на фоне боли выявлено статистически значимое увеличение уровня эндотелина-1 как в коже (в среднем на 50% эндотелин 1–38 и до 2,5 раз эндотелин 1–21), так и в опухоли (в среднем на 46% эндотелин 1–38 и до 3,3 раз эндотелин 1–21) в динамике роста. При этом уровень NOS-3 в коже к 3 неделе снижался до 3,5 раз, а уровень АДМА возрастал в среднем на 53%; в опухоли выявлен стабильно повышенный уровень NO-синтаз (NOS-3 до 3,8 раз и NOS-2 до 78%), повышенный уровень АДМА на 1–2 недели роста в среднем на 43% и его снижение к 3 неделе роста на 33%.

Заключение. Обнаружены различия в динамике изученных показателей при росте опухоли на фоне хронической боли и обычном росте меланомы. Рост меланомы на фоне хронической боли на протяжении 3 недель сопровождался стабильным увеличением уровня эндотелина-1 в неповрежденной опухоли кожи, при этом активность NO-системы со 2 недели роста уменьшалась, что выражалось в более низком уровне NOS и в более высоком уровне АДМА. В ткани опухоли происходило нарастание концентрации эндотелина-1 и активности NO-системы к 3 неделе роста опухоли на фоне хронической боли. Можно предположить, что хроническая боль способствует активации системы эндотелина-1 и NO-системы в опухоли. В результате формируются условия, облегчающие выживание опухолевых клеток и благоприятствующие дальнейшему развитию меланомы. Изменение уровня ингибитора АДМА в условиях роста опухоли на фоне хронической боли может свидетельствовать о более тонком контроле уровня NO, обеспечивающего повышенную инвазивность меланомы.

Влияние хронического болевого синдрома на уровень половых гормонов в сыворотке крови у самок мышей в динамике роста меланомы B16/F10

И.В. Каплиева¹, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, И.М. Котиева², Л.К. Трепятаки¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение влияния хронического болевого синдрома (ХБС) на содержание гормонов в сыворотке у самок мышей линии C57BL/6 с меланомой B16/F10.

Материалы и методы. Самки мышей линии C57BL/6 разделены на группы: интактная (n=7, норма), контрольная с воспроизведением ХБС (n=7), группа сравнения – мыши с меланомой B16/F10 (n=22), основная группа – мыши, с меланомой B16/F10 ХБС. Через 1, 2 и 3 недели эксперимента в сыворотке крови мышей с помощью стандартных тест-систем ИФА-методами определяли уровень: лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), эстрогена (Е1), тестостерона (Т) и прогестерона (Р4). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты. У мышей основной группы опухоль появилась через 5–7 дней, средняя продолжительность жизни составила 19,17±1,35 дней, метастазы регистрировались через 1 неделю. В группе сравнения опухоль появилась на 5 дней позже, средняя продолжительность жизни составляла 30,3±1,68 дней, метастазы появились через 4 недели. В крови контрольных мышей, по сравнению с интактными животными, уровень Е2, Т, Р4 и ЛГ был повышен в 1,7; 5; 7,8 и 2,9 раза соответственно (p<0,05). Показатели ПРЛ и ФСГ не отличались от нормы. Коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ превышал норму в 2,8 раза. В основной группе, по сравнению с контролем, отмечено с 1 недели прогрессивное снижение Е2, Т, ЛГ, а со 2 недели – Р4. Уровень ФСГ повысился в 1,5 раза, а ПРЛ не изменился. Резко снизился коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ более чем в 7 раз. В крови животных группы сравнения через 1 неделю повысился уровень Е2 в 1,6 раза, Т – через 3 недели в 4 раза, Р4 – через 1-2 недели в 1,9 раза, ПРЛ более чем в 3 раза, а ЛГ и ФСГ снизились в среднем в 2 и 1,6 раза соответственно. В результате коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ снизился в среднем в 1,7 раза.

Заключение. ХБС влиял на изменение гормонального фона у самок мышей в сторону гиперандрогении и увеличения содержания прогестерона в крови на фоне изменения соотношения тропных гормонов в сторону превалирования ЛГ. Аналогичные изменения, за исключением увеличения уровня ЛГ, установлены у мышей группы сравнения в динамике роста меланомы. Изменение гормонального фона под влиянием ХБС является одной из причин активации злокачественного процесса, заключающейся в раннем выходе опухоли, снижении продолжительности жизни и раннем метастазировании.

Влияние хронического болевого синдрома на рецепторный статус кожи у самок мышей в динамике роста меланомы B16/F10

Л.К. Трепигаи¹, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, И.В. Каплиева¹, И.М. Котиева², Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Исследование влияния хронического болевого синдрома на содержание рецепторов половых гормонов в коже и развивающейся в ней опухоли в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6. Животные были распределены на группы:

интактные (n=7), контрольная (n=7) с воспроизведением модели хронической боли (ХБ), группа сравнения со стандартной перевивкой меланомы B16/F10 (n=22) и основная группа (n=28), сочетанное развитие меланомы B16/F10 ХБ. Через 1, 2 и 3 недели эксперимента животных декапитировали. Кожу и опухоль выделяли на леду, из тканей получали 10% гомогенаты, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА определяли содержание рецепторов эстрогенов (ER α , ER β), прогестерона (RP4) и андрогенов (RA). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты. В коже под влиянием ХБ (контроль) содержание ER α , ER β повысилось в 3,7 и 4 раза соответственно, а RA снизилось в 1,8 раза. Уровень RP4 не отличался от нормы. Животные группы сравнения обладали большей в 1,6 раза продолжительностью жизни и поздним выходом опухоли (в среднем на 5 дней), чем в основной группе. В коже под влиянием B16/F10 ХБ через 1–3 недели роста меланомы уровень ER α снизился в среднем в 2 раза, а ER β только со 2–3 недели в 1,5 раза. Несмотря на снижение, содержание рецепторов эстрогенов в коже мышей основной группы превышало норму. Содержание RA напротив, повысилось в среднем в 5 раз. В коже животных с самостоятельным ростом B16/F10 снизился уровень ER α более чем в 2 раза через 1–2 недели с нормализацией через 3 недели, а содержание ER β , RA и RP4 оставалось в норме. В результате у животных основной группы на всех этапах роста меланомы уровень ER α , ER β и RA в коже был выше, а RP4 – ниже, чем в группе сравнения. В опухоли основной группы уровень ER α , ER β повысился в среднем в 1,7 раза, RA – более чем в 2 раза (2–3 недели), а RP4 – в среднем в 1,8 раза. В опухолевых образцах группы сравнения содержание ER α повысилось в среднем в 4 раза, а ER β – в 2,3 раза через 2 недели и в 5,8 раз через 3 недели, RA – в среднем в 1,4 раза, а RP4 – в 2 раза. В результате в меланоме животных основной группы уровень ER был выше, а RA и RP4 не отличалось от показателей в образцах меланомы группы сравнения.

Заключение. Аномальная экспрессия рецепторов стероидных гормонов в коже у самок под влиянием ХБ является важным фактором в иницировании и развитии перевивной меланомы. В результате изменения рецепторного статуса кожи и опухоли повышается биологическая агрессивность меланомы, способствующая снижению продолжительности жизни животных, раннему выходу опухоли и раннему метастазированию.

Экспрессия маркеров апоптоза и аутофагии в перевиваемом раке почки (РА) под действием флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.)

Н.А. Наволокин, Д.А. Мудрак, Н.В. Полуконова, А.С. Мильников, А.Б. Бучарская, Г.Н. Маслякова

Место работы: ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов
e-mail: nik-navolokin@yandex.ru

Цель. В экспериментах *in vivo* исследовать влияние флавоноидсодержащего экстракта аврана на маркер апоптоза (p53, bax, bcl-2, Fas-receptor, Fas-ligand) и аутофагии LC3b в клетках перевитого рака почки.

Материалы и методы. Использованы водные раствор экстракта аврана лекарственного, полученного нами авторским способом [Патент РФ 2482863]. В эксперименте было

использовано 30 самцов белых крыс линии Вистар, массой 150 ± 50 г, которым перевели подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25%-й опухолевой взвеси рака почки РА. Первая и вторая группы – опытные: крысы получали экстракт аврана либо перорально, либо внутримышечно в дозе 110 мг/кг. Третью группу – сравнения составили животные с перевиваемым раком, но без воздействия. В опытных группах через 72 ч. после перевивки вводили ежедневно экстракт в течение двух недель, после чего всех животных выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани опухоли. Применяли стандартные морфологические методы, иммуногистохимические маркеры апоптоза (p53, bax, bcl-2, Fas-рецептор, Fas-ligand) и маркер аутофагии LC3b. Использован статистический критерий Крамера-Уэлча (Т).

Результаты. В конце эксперимента индекс торможения по массе опухоли составил 71% для перорального введения и 73% для внутримышечного пути введения. При гистологическом исследовании в ткани опухоли под действием аврана наблюдали обширные зоны повреждения (некроз и апоптозные тельца). При обоих путях введения экстракта аврана отмечали высокую экспрессию маркеров апоптоза (p53, bax, CD95 (Fas/APO-1), Fas-ligand) в клетках рака почки РА и отсутствие ее в группе сравнения, что говорит о запуске апоптоза. Все описанные изменения были более выражены при внутримышечном пути введения в среднем в 1,5–2 раза. Экспрессия маркера аутофагии LC3B увеличивается при пероральном пути введения экстракта аврана. При внутримышечном введении экстракта происходит снижение выраженности экспрессии и количества клеток в состоянии аутофагии, что свидетельствует о блокировании протекторной аутофагии.

Заключение. Таким образом, под влиянием экстракта аврана отмечается выраженный патоморфоз рака почки. Наиболее эффективен внутримышечный путь введения. Противоопухолевый эффект реализуется за счет активации всех изученных путей апоптоза (p53, bax, CD95 (Fas/APO-1), Fas-ligand) и блокирования протекторной аутофагии (LC3b). Данный экстракт перспективен для создания лекарственного препарата, основным механизмом действия которого будет активация в опухолевых клетках апоптоза.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат на фоне химиотерапии в эксперименте снижает уровень тревожности

П.И. Скопин, Ю.А. Скопина, С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, А.З. Альмяшев

Место работы: ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск

e-mail: skopinpi@mail.ru

Цель. Учитывая эффективность отечественного лекарственного препарата с мембранопротекторным и антиоксидантным действием – этилметилгидроксипиридина сукцината, при неврологических и неврозоподобных расстройствах с проявлениями страха, тревоги, эмоционального напряжения, проведено экспериментальное исследование для оценки его стресспротекторной и анксиолитической эффективности при онкологической патологии в условиях противоопухолевой химиотерапии.

Материалы и методы. Проведен эксперимент на 42 белых нелинейных крысах мужского пола с перевиваемой холангиоцеллюлярной карциномой РС-1. На 14, 21 и 28 сутки после перевивки опухоли животным в/брюшинно вводили док-

сорубин в дозе 1 мг/кг, всего 3 инъекции (до суммарной дозы 3 мг/кг). Этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили в/м каждые 48 часов в дозе 25 мг/кг с 14 по 34 сутки после перевивки опухоли. Интактную группу составили 10 животных, животным контрольной группы ($n=8$) вводился соответствующий объем физиологического раствора в/м. Целостность физиологической реакции крыс в ответ на введение исследуемого производного 3-оксипиридина оценивалась в физиологических тестах «открытого поля» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) на 35 день после перевивки опухоли. Для каждого животного продолжительность тестов составляло 3 минуты. Статистическую обработку проводили с использованием коэффициента достоверности Стьюдента (t), изменения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При использовании теста ОП в контрольной группе горизонтальная двигательная активность на периферии снизилась на 80% по сравнению с интактными ($p < 0,001$), вертикальная у стенки – на 76% ($p < 0,001$), полностью отсутствовала вертикальная активность в центре поля. Число актов короткого груминга в контрольной группе было на 75% меньше чем в интактной ($p < 0,001$), суммарная ориентировочно-исследовательская активность (СОИА) уменьшилась на 81,9% ($p < 0,001$). В результате химиотерапии доксорубином усилились характерные для депрессии черты поведения – еще больше угнеталась двигательная активность – спонтанная двигательная активность по сравнению с контрольной группой уменьшилась на 52,7% ($p < 0,01$), уменьшилось число актов короткого груминга на 82% ($p < 0,001$), СОИА уменьшилась на 78,2% ($p < 0,05$) к данным контрольной группы.

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината на фоне химиотерапии доксорубином холангиоцеллюлярной карциномы крыс РС-1 приводило к снижению уровня тревожности у исследуемых животных. Наблюдалась активация горизонтальной активности в 4,4 раза на периферии ($p < 0,001$) и в центре в 2,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с уровнем животных, получавших монотерапию доксорубином. Усилилась вертикальная двигательная активность – на 542% ($p < 0,001$) увеличилось число стоек с упором в стенку, СОИА увеличилась в 4,7 раза ($p < 0,001$). В тесте ПКЛ животные контрольной группы больше время находились закрытых руках по сравнению с интактными. время пребывания в светлом месте, при терапии доксорубином, составило лишь $10,0 \pm 2,0$ сек, что меньше чем в контрольной группе на 60,8%. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината у исследуемых животных на 34,8% ($p < 0,05$) сократилось время пребывания в закрытых руках лабиринта, время пребывания в светлом месте увеличилось в 5,2 раза ($p < 0,05$), по сравнению с животными, получавшими только доксорубин, в 3,6 раза ($p < 0,05$) возросло количество актов груминга.

Заключение. Внутримышечное введение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг с 14 по 33 сутки роста опухоли на фоне химиотерапии доксорубином холангиоцеллюлярной карциномы крыс РС-1 препятствовало угнетению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности исследуемых животных в тесте «Открытое поле» и уменьшало выраженность тревожно-фобических реакций в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование уровня пептидил-аргинин деиминазы 4 типа в сыворотке пациенток с первичным раком молочной железы

О. С. Терешин, А. В. Важенкин, И. И. Долгушин, Т. И. Никонова, К. В. Никушкина

Место работы: ГБУЗ ЧОКЦИОИЯМ, Челябинск; НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, Челябинск

e-mail: olegter@mail.ru

Цель. Пилотное исследование уровня пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови первичных пациенток с диагнозом рак молочной железы.

Материалы и методы. Исследован уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови 98 первичных пациенток с диагнозом «рак молочной железы», проходивших лечение в ГБУЗ ЧОКЦИОИЯМ с января 2017 по апрель 2018 г. В качестве контроля использованы образцы сыворотки крови, взятой у 20 здоровых женщин-доноров. Забор крови производился до начала любого вида специального лечения. Средний возраст женщин в исследуемой группе – 54,2 года (31–79), в контрольной – 55,6 лет.

В исследуемой группе больше всего было пациенток со 2 стадией заболевания – 44, с 1 стадией – 29, с 3 стадией – 22, с 4 стадией – 3. Пациентки с 4 стадией получали химиотерапевтическое лечение, все остальные были радикально прооперированы, из них 15 – после завершения НАПХТ. У 41 пациентки кровь была взята повторно через 20–24 дня после операции. Исследование фермента проводилось с помощью Human PADI4 (Peptidyl arginine deiminase type IV) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, China) на автоматическом анализаторе ADALTIIS Personal LAB (Adaltis S. r. l., Italy). Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 19.

Результаты. Медиана уровня PAD-4 до лечения в крови больных женщин составила 9,0 (Q1=7,0; Q3=12,1) ng/ml, в крови здоровых – 1,5 (Q1=0,0; Q3=2,0) ng/ml, различие статистически значимо (тест Манна-Уитни, $U=38,500$, $p<0,001$). Медиана уровня фермента по 41 тесту после лечения составила 9,0 ng/ml. (Q1=6,9; Q3=13,1), значимых отличий с уровнем до лечения нет (критерий Уилкоксона $Z=-0,54$, $p=0,59$).

При исследовании непараметрических корреляций (тест Спирмена) уровня PAD-4 до лечения с размером опухоли, возрастом, количеством пораженных лимфоузлов, степенью злокачественности, стадией по TNM, уровнем KI-67 имелась корреляционная связь с возрастом ($r_s=0,2$; $p=0,049$). При исследовании корреляций с теми же показателями уровня PAD-4 после лечения имелась корреляционная связь со значением N в классификации TNM ($r_s=0,346$; $p=0,031$).

Заключение. Уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови пациенток с диагнозом «рак молочной железы» значимо выше, чем у здоровых женщин. При контрольном заборе крови через 20–24 дня после операции значимого снижения уровня фермента не происходит. Обнаружена слабая корреляционная связь уровня PAD-4 до лечения с возрастом пациенток и уровня PAD-4 после лечения со значением N классификации TNM. Значение фермента PAD-4 в возникновении и течении рака молочной железы требуют изучения».

Альтернативный способ для одноступенчатой реконструкции у больных с диагнозом рак молочной железы

А. Е. Орлов, М. О. Воздвиженский, В. Н. Савельев, М. В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель. Оценить результаты нового способа реконструкции у больных с диагнозом рак молочной железы.

Задачи исследования – определить частоту и предикторы возникновения послеоперационных осложнений при использовании заявленного способа реконструкции. Оценить показатели качества жизни у пациентов при использовании заявленного способа реконструкции.

Материалы и методы. В исследование включено 23 женщин, которым была проведена одномоментная реконструкция. Характеристика пациентов: средний возраст составил $46,8 \pm 9,6$ лет; распределение по стадиям заболевания: I стадия – 5 (21,73%), IIa стадия – 10 (43,48%), IIb стадия – 8 (34,73%). Неоадьювантное лечение больным не проводилось. Химиотерапия в адьювантном режиме проведена 14 (60,87%) больным, лучевая терапия – 7 (30,43%), гормонотерапия – 16 (69,57%). Медиана послеоперационных наблюдений – 17 месяцев.

Способ осуществляется следующим образом. Производят дооперационную разметку пациентки. Эндотрахеальный наркоз. Дважды обрабатывают операционное поле антисептиками. Выполняется Г-образный кожный разрез на границе верхних квадрантов молочной железы скальпелем, проводят подкожную мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса и регионарную лимфодиссекцию. Выполняют отсечение большой грудной мышцы по нижнему и медиальному контуру, производят дренирование подмышечной области и зоны нахождения эндопротеза двумя гибкими силиконовыми дренажами. Изменяют положение операционного стола таким образом, чтобы больная находилась под углом 45–60 градусов от горизонтали (присаживая пациентку).

Осуществляют пластику молочной железы с помощью эндопротеза, эндопротез помещают в кожный чехол. Нижний и медиальный контур большой грудной мышцы фиксируют узловыми швами к подкожной клетчатке нижнего края послеоперационной раны, для расположения послеоперационного рубца на большой грудной мышце. Послойно ушивают клетчатку и кожу.

Технический результат данного способа реконструкции заключается в том, что данный способ способствует снижению частоты послеоперационных осложнений, длительности операции, повышению лечебно-эстетической эффективности реконструкции, позволяет добиться статической и динамической симметрии при большом объеме молочной железы с птозом 3–4 степени, применять эндопротезы 300 мл и более, обеспечивает полное прилегание эндопротеза к окружающим тканям.

Нами получен патент на изобретение по заявленному способу (Регистрационный номер 2654583, от 21.05.2018).

Результаты. Частота послеоперационных осложнений в группе исследования составило 17,39%, частичный некроз лоскута – в 2 случаях (8,7%), нагноение послеоперационные раны – 1 (4,35%), миграция протеза – в 1 (4,35%). Данные осложнения не привели к потере импланта. К предикторам развития послеоперационных осложнений при данном способе реконструкции относятся курение и высокий индекс

массы тела. Используя данную технику, удалось избежать второго этапа хирургического лечения и сократить время операции до $103 \pm 18,3$ мин., при этом среднее пребывание данной группы пациентов в стационаре составило 14 дней.

Заключение. Одноэтапная реконструкция молочных желез с использованием новой техники позволяет с минимальным процентом послеоперационных осложнений добиться высоких показателей качества жизни.

Особенности клиники и инструментальной диагностики рака молочной железы у мужчин

И. П. Мошуров¹, Н. С. Воротынцева², М. С. Ганзя³

Место работы: ¹Кафедра онкологии ИДПО Воронежского государственного медицинского университета, Воронеж; ²Кафедра лучевой диагностики и терапии Курского государственного медицинского университета, Курск; ³Рентгенологическое отделение Воронежского областного клинического онкологического диспансера, Воронеж
e-mail: ganzya.mikhail@mail.ru

Цель. Определение особенностей клинических проявлений и инструментальной диагностики рака молочной железы у мужчин.

Материалы и методы. Представлены результаты клинических, рентгенологических и морфологических исследований 37 мужчин с раком молочной железы, проходивших обследование и лечение в Воронежском областном онкологическом диспансере в период с 2010 по 2017 г.

Результаты. Наиболее опасной патологией мужской молочной железы является рак (РМЖ). По данным отдела статистики Воронежского областного клинического онкологического диспансера, заболеваемость данной патологией в Воронежской области за период 2010–2017 гг. составила 1,3 случаев в год на 100 тыс. мужского населения старше 50 лет. В отличие от женщин, у которых пик заболеваемости раком молочной железы приходится на возрастную группу 45–60 лет, у мужчин данное заболевание развивается в более позднем возрасте. Возраст обследованных нами пациентов, находился в пределах от 50 до 90 лет, средний – $67,4 \pm 11,5$ лет. Левосторонняя и правосторонняя локализация процесса встречались с одинаковой частотой – 19 и 18 случаев соответственно.

Преобладающей морфологической формой был инфильтрирующий протоковый рак – 29 (78,4%) случаев. Также встречались инфильтрирующий дольковый рак, муцинозная карцинома, плеоморфная карцинома, нейроэндокринная карцинома молочной железы, инфильтрирующий протоковый рак в кисте, рак Педжета. В отличие от женщин, у мужчин дольковый рак является редкой патологией, что связано с особенностями развития мужской молочной железы. На ранних стадиях (I–II стадии) заболевание было выявлено только 11 (29,7%) пациентов, 24 (64,9%) пациента на момент установления диагноза имели метастазы в регионарных лимфатических узлах, что является неблагоприятным прогностическим фактором, а у 5 (13,5%) пациентов заболевание выявлено на стадии генерализации.

Такие низкие показатели, несмотря на визуальную локализацию опухоли, могут быть связаны со многими факторами, в том числе с недостаточной осведомленностью врачей и пациентов о возможности развития раковой опухоли в молочной железе у мужчины, недостаточном внимании к состоянию молочных желез и гормонального статуса мужчин в возрасте старше пятидесяти лет, неверном истолковании результатов проведенного ультразвукового и (или) рентгенологического

исследования. Однако существуют и объективные причины, определяющие быстрое развитие РМЖ у мужчин. Так в нашем исследовании у 23 (62,7%) пациентов опухоль располагалась в ретроареолярной области, что определяет быстрое ее прорастание в кожу ареолы и соответственно увеличивает стадию заболевания. Также быстрому распространению опухоли на кожу и большую грудную мышцу способствует небольшой объем молочной железы у мужчин.

Активная работа грудных мышц ведет к более быстрому распространению заболевания на аксиллярные лимфатические узлы. В тоже время при одинаковой стадии заболевания прогноз у мужчин и у женщин примерно совпадает. Дифференцировать РМЖ у мужчин приходится, прежде всего, с гинекомастией, а также более редкими заболеваниями мужской молочной железы, такими как липома, эпидермальная киста, диабетическая мастопатия, аденома, миофибробластома, лейомиома, киста и фиброаденома.

Наилучшие показатели информативности при изучении молочной железы мужчин методами лучевой диагностики имеет комплекс методов, включающий маммографию и УЗИ. РКТ грудной клетки позволяет лучше визуализировать опухоль на фоне выраженной гинекомастии, оценить состояние кожи и ареолы, грудные мышцы, регионарные и внутригрудные лимфатические узлы, а также состояние легких, органов средостения и костных структур на уровне исследования. ПЭТ с ¹⁸-ФДГ позволяет выявить отдаленное метастазирование. Завершающим этапом диагностики РМЖ является выполнение биопсии с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием с определением экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, Her2-neu, индекса пролиферативной активности Ki-67.

Заключение. 1. Несмотря на визуальную локализацию заболевания, по-прежнему высоким остается процент обнаружения рака молочной железы у мужчин в запущенной форме. 2. Осведомленность маммологов, онкологов, андрологов, врачей первичного звена, врачей лучевой диагностики о возможности развития рака молочной железы у мужчин и знание симптомов данного заболевания имеет решающее значение для выявления злокачественного новообразования на ранних стадиях развития и, как следствие, более успешного лечения и благоприятного прогноза.

Возможно ли органосохраняющее лечение при раке Педжета молочной железы?

Е. А. Никитина, М. И. Нечушкин, А. В. Триголосов

Место работы: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: katuwa689@yandex.ru

Цель. Оценить возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) при раке Педжета молочной железы (РПМЖ), а также определить оптимальные условия для их проведения.

Материалы и методы. Данные для анализа представляли собой ретроспективные наблюдения за 44 больными РП, получивших лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина в период с 1994 по 2016 гг. Все пациенты были распределены по трем подгруппам, исходя из патофизиологических механизмов: Педжет с поражением только сосково-ареолярного комплекса (группа РП) – 18,2% (8 из 44), рак Педжета с наличием внутрипротокового компо-

нента (группа РП ВПК) – 15,9% (7 из 41), и в сочетании с узловой формой инфильтративно-протокового рака молочной железы (РПИПР) – 56,8% (29 из 44). Во всех трех группах были выполнены 2 вида хирургического вмешательства: радикальная резекция в 47,7% (21 из 44) и радикальная мастэктомия в 52,3% (23 из 44), статистически значимых различий между оперативным лечением выявлено не было ($p=0,183$).

Результаты. Проанализированы данные всех 44 пациенток. Возраст пациенток варьировал от 30 до 89 лет (медиана возраста составила 56,5 лет). В группе с органосохраняющим лечением смерть от данного заболевания наступила у 2 пациенток (9,5%), в группе мастэктомии – у 3 больных (13,0%). Медиана выживаемости составила 70 месяцев (ИР 2–206 месяцев). Прогрессирование основного заболевания было выявлено в группе РР у 9 человек (42,9%), в группе РМЭ – у 5 человек (21,7%) ($p=0,197$). Среди них местный рецидив при ОСО был диагностирован у 6 пациенток (66,7%), а при РМЭ – у 3 больных ($p=0,272$). Прогрессирование за счет отдаленного метастазирования было выявлено в группе РР у 3 больных и у 2 пациенток в группе РМЭ ($p=0,658$). При чистом раке Педжета общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах составила 100% ($p=0,825$), при этом не наблюдалось случаев поражения регионарных лимфатических узлов.

Заключение. Органосохраняющее лечение при раке Педжета молочной железы возможно выполнять, и оно является разумной альтернативой радикальной мастэктомии, не уступающее ей в радикализме. Однако недооценка возможности сочетания этого заболевания с инвазивным раком молочной железы может привести к неадекватному лечению. Поэтому полнота предоперационной диагностики является ключевым моментом в формировании лечебной тактики у больных раком Педжета молочной железы.

Эпигенетика рака молочной железы: комплексный анализ статуса метилирования генов белков внеклеточного матрикса и трансмембранных рецепторов

О.А. Симонова¹, Е.Б. Кузнецова^{1,2}, А.С. Танас^{1,3}, В.В. Руденко¹, Е.В. Поддубская⁴, Т.В. Кекеева¹, Р.А. Керимов⁴, И.Д. Троценко⁵, О.В. Бабенко¹, Д.В. Залетаев^{1,2,3}, В.В. Стрельников^{1,3}

Место работы: ¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ⁵Российский университет дружбы народов, Москва
e-mail: simonova_o.a@mail.ru

Цель. Определение статуса метилирования промоторных регионов генов субъединиц ламининов (LAMA1, LAMA2, LAMA3A, LAMA3B, LAMA4, LAMA5, LAMB1, LAMB2, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LAMC3), 8 интегринов (ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA6, ITGA7, ITGA9, ITGB1), нидогенов (NID1, NID2), 2 генов кадгеринов (CDH2, CDH3), дистрогликана (DAG1, 11 генов матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP11, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP21, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP28) и 4 генов тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4) для выявления потенциальных маркеров канцерогенеза.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 206 парных образцов опухоли и условно нормальной ткани молочной железы, а также 6 аутопсийных образцов нор-

мальной молочной железы и 6 клеточных линий рака молочной железы (РМЖ). Основным методом работы являлась МЧ-ПЦР с последующей верификацией полученных данных при помощи бисульфитного секвенирования.

Результаты. Промоторные регионы генов LAMA1, LAMA2, LAMB1, LAMC1, NID1, NID2, ITGA1, ITGA4, ITGA7, ITGA9, CDH2, CDH3, MMP2, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP28 могут подвергаться аномальному метилированию при раке молочной железы с частотами от 3,4 до 41,5%. Метилирования данных регионов в аутопсийных образцах молочной железы выявлено не было. Статистический анализ позволил установить, что метилированный статус промоторных областей генов LAMA2, LAMB1, ITGA4, ITGA9, NID1, CDH3, MMP23B ассоциирован с рядом клинико-морфологических характеристик опухолей. Последующий анализ с включение дополнительных данных продемонстрировал, что метилированное состояние промоторов 15 генов LAMA1, LAMA2, LAMB1, NID1, NID2, ITGA1, ITGA4, ITGA7, ITGA9, CDH2, CDH3, MMP2, MMP24, MMP25, MMP28 ассоциировано с гиперметилированным подтипом РМЖ. Основываясь на полученных данных нами была сформирована система из 15 маркеров для определения гипо- и гиперметилированного подтипов РМЖ с чувствительностью и специфичностью равными 0,79 и 0,78 соответственно; AUC=0,83. Кроме того, нами выявлено, что промоторные регионы генов LAMA3A, LAMB2, LAMB3, LAMC2, MMP14, MMP21, TIMP1, TIMP4 конститутивно метилированы в ткани молочной железы.

Заключение. Компоненты базальной мембраны и трансмембранные клеточные рецепторы играют фундаментальную роль в организации структуры ткани и надлежащем межклеточном взаимодействии. В процессе развития опухоли происходит нарушение сигнальной трансдукции, тканевой организации и процессов клеточной миграции. Изменение экспрессии белков матрикса и клеточных рецепторов было зафиксировано в опухолях различного типа, однако причины, лежащие в основе данных событий, остаются малоизученными. Одним из механизмов запуска злокачественного процесса является инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Подобным инактивирующим событием может служить аномальное метилирование CpG-островков в промоторных областях генов-супрессоров. Нами проведено комплексное исследование статуса метилирования генов белков экстрацеллюлярного матрикса и трансмембранных молекул. Установлена группа из 17 генов (LAMA1, LAMA2, LAMB1, LAMC1, NID1, NID2, ITGA1, ITGA4, ITGA7, ITGA9, CDH2, CDH3, MMP2, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP28), подвергающихся аномальному метилированию при раке молочной железы. Интересно, что метилирование 15 из них ассоциировано с гиперметилированным подтипом РМЖ. Таким образом, эпигенетическое поведение промоторов генов белков внеклеточного матрикса и их рецепторов в целом воспроизводит поведение промоторов тысяч разнообразных генов, разделяющее образцы РМЖ на два основных эпигенетических подтипа: аномально гиперметилированный и низкометилированный.

Особенности диагностики добро- и злокачественных заболеваний молочной железы на фоне воспаления

А.Д. Шестопалова

Место работы: ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк
e-mail: ntiy_work@mail.ru

Цель. Анализ результатов диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) на фоне воспаления.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ комплексной диагностики у 430 женщин с воспалительными изменениями груди в возрасте от 18 до 82 лет. Выполняли рентгеновскую маммографию (РМГ) в краниокаудальной и медиалатеральной проекциях. УЗИ проводили сканерами с линейными датчиками с частотой от 7,5 до 14 МГц. Изучали локальный кровоток путем цветного доплеровского картирования. Результаты РМГ и УЗИ анализировали по категориям BIRADS. Морфологический материал получали путем трепан-биопсии.

Результаты. Локализация процесса справа выявлена у 46% женщин, слева – у 53%, двусторонняя – у 1%. При осмотре и пальпации воспалительные изменения МЖ обнаружены у 223 женщин. Согласно BIRADS, рентгенологические находки (n=85) были распределены: B0 – 19,3%, B1 – 21,7%, B2 – 12%, B3 – 17,1%, B4 – 17,9%, B5 – 12%. Ложноположительные результаты составили 8 случаев выраженного локального склероза стромы, рентгенографически имитировавшего раковые узлы, а ложноотрицательные – 2, обусловленных острым воспалением, которое маскировало раковый процесс. УЗИ выявило узловые (56,6%) и диффузные (43,4%) изменения груди. Для узловых форм рака МЖ (РМЖ) были присущи пониженная эхогенность, неправильная форма, нечеткие границы и неоднородная внутренняя структура. Дополнительными дифференциальными признаками были флотация внутреннего содержимого (53 кисты и абсцессов) и интранодулярная васкуляризация (18 случаев РМЖ). Симптом «мостовой» наблюдали в 15% случаев.

Протоки и их патологию удалось визуализировать у 43% женщин. Диаметр протоков составлял от 0,1 до 1,3 см. Внутрипротоковые образования обнаружены в 4 случаях, дуктэктазия при гнойном галактофорите – в 48. В результате УЗИ относительно РМЖ установлен 1 ложноположительный результат из-за хронического воспаления с формированием абсцесса и 4 ложноотрицательных, которые были представлены диффузным отеком и протоковой карциномой малых размеров. Цитологический диагноз РМЖ установлен в 22 случаях, патогистологический диагноз подтверждено в 24 (5,7%) случаях. Признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации присутствовали как в паренхиме, так и в строме опухолей. Воспалительная клеточная инфильтрация была заметной только на периферии. Состав инфильтрата был смешанным, преимущественно лимфоцитозитарным, с примесью плазматических и полиморфноядерных лейкоцитов.

Заключение. РМЖ на фоне воспалительных изменений груди встречался у 5,7% женщин. Клинические проявления у этой группы больных не являлись специфическими, а точность маммографического и ультразвукового методов диагностики РМЖ на фоне воспаления составила 87 и 88%. Относительно псевдоотрицательных результатов, маммография преобладает над ультразвуком в случаях острого воспаления. Морфологическая верификация ДЗМЖ является обязательным этапом комплексной диагностики и проводится путем трепан-биопсии с предварительным цитологическим исследованием мазков-отпечатков, а затем и с гистологическим анализом биоптатов.

Дезэскалация трастузумаба в адъювантном режиме, данные промежуточного анализа

Т.А. Санникова, О.А. Орлов

Место работы: ГБУЗ ПК ПКОВ, Пермь

e-mail: doctoron@mail.ru

Цель. Оценить эффективность адъювантной терапии стандартного курса трастузумаба и короткого курса (4 введения

согласно рекомендациям RUSSCO), выявить группу, у которой дезэскалация длительности терапии трастузумабом может быть оправдана.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациенток, в анализ были включены 274 пациентки, все они разделены на три группы: 1 группа получала трастузумаб в течение года – 76 человек, 2 группа получила 4 введения трастузумаба – 83 человека, 3 группа – группа контроля, не получавшая трастузумаба, – 115 человек, медиана наблюдения составила 50 месяцев. В каждой группе пациенты были разделены еще на две группы фактором риска явилось поражение регионарных лимфатических узлов.

Результаты. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной группе, медиана безрецидивной выживаемости была достигнута только в группе контроля и составила 32 месяца. При сравнении данных общей и безрецидивной выживаемости в группе одногодичного введения и четырехкратного введения не было выявлено статистически достоверной разницы. Однако при подгрупповом анализе: в группе пациенток без поражения регионарных лимфатических узлов нет статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости. В группе пациенток с поражением лимфатических узлов медиана общей выживаемости не достигнута, медиана безрецидивной выживаемости достигнута в группе контроля и составляет 23 месяца, пациенты с поражением лимфоузлов будут иметь преимущество от одногодичного введения.

Заключение. Оптимальным остается проведение адъювантной терапии трастузумабом в течение года в общей популяции пациентов, пациентки без поражения регионарных лимфоузлов могут получить фармакоэкономическое и клиническое преимущество от короткого курса трастузумаба.

Исследование эффективности моделей скрининга рака молочной железы на базе пилотного проекта скрининга РМЖ в г. Москве

И.А. Пятницкий, Н.Н. Ветшева, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов

Место работы: ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ», Москва

e-mail: pyatnitskiy@npsmr.ru

Цель. Исследование эффективности и целесообразности различных моделей скрининга рака молочной железы (РМЖ) и внедрения мультимодального подхода с точки зрения повышения показателей ранней выявляемости РМЖ, качества и скорости обследования, оптимизации маршрутизации пациентов на примере программы скрининга РМЖ в г. Москве.

Материалы и методы. Промежуточный сравнительный анализ эффективности моделей произведен на выборке 8477 женщин. В тестируемую группу риска входят женщины в возрасте 50–69 лет, без симптомов заболевания молочных желез, признаков поражений кожных покровов молочных желез и пальпируемых новообразований, с отсутствием рака молочной железы в анамнезе, метастатических поражений молочной железы при других онкологических заболеваниях, прошедшие маммографию в двух проекциях более двух лет назад. В рамках пилотного проекта «Скрининг рака молочной железы с помощью маммографии» проведен промежуточный сравнительный анализ клинической эффективности двух моделей на базе девяти медицинских организаций.

Модель №1 – скрининговая маммография и расшифровка маммограмм (первое чтение) на базе городской поликлиники (первый этап) с последующим мультимодальным подходом

на базе маммологического центра (второй этап): расшифровка маммограмм (второе чтение), прицельная маммография, УЗИ и биопсия. Модель №2 – мультимодальный подход на базе диагностического клинического центра или поликлиники: проведение скрининговой маммографии (двойная расшифровка маммограмм), УЗИ и биопсии.

Результаты. За 2,5 месяца с момента запуска пилотного проекта «Скрининг рака молочной железы с помощью маммографии» в г. Москве было выполнено 8 477 скрининговых маммографий. По результатам маммографии дообследование в необходимом объеме было проведено 927 пациентам. Среди них было выявлено 27 злокачественных новообразований молочной железы. На текущий момент реализации проекта наиболее высокие результаты были продемонстрированы медицинскими организациями, работающими по модели №2 – проведение в одном месте скрининговой маммографии и комплексного дообследования мультимодальными специалистами (врачи-рентгенологи).

В одной из данных организаций было выявлено и верифицировано 21 РМЖ. В рамках модели №1 значительное количество пациентов, направленных на 2 этап для проведения дообследования, выпали из определенной схемы маршрутизации, что сказалось на показателях выявляемости РМЖ. Кроме того, в организациях первого этапа фиксируется значительный процент гипердиагностики, процент направления на дообследование в некоторых поликлиниках достигает 30%.

Заключение. Организация популяционной программы скрининга РМЖ требует четкой отлаженной маршрутизации пациентов между этапами. Необходим максимальный контроль за пациентами, направленными на дообследование. Ожидаемо, что модель проведения скрининговой маммографии и комплексного дообследования мультимодальными специалистами (модель №2) в одном месте демонстрирует лучшие результаты с точки зрения качества и скорости обследования. Однако, непрерывное обучение специалистов, принимающих участие в скрининге, и внедрение качественного контроля за маршрутизацией пациентов должно повысить показатели клинической эффективности модели №1 с достижением целевых показателей скрининга.

Активация сигнальных путей WNT, Hedgehog и NOTCH в иммуногистохимических подтипах рака молочной железы с высоким и низким содержанием опухолевых стволовых клеток

А.А. Бриллиант¹, Ю.М. Бриллиант¹, С.В. Сазонов^{1,2}

Место работы: ¹ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

e-mail: alex_brilliant@mail.ru

Цель. Перспективным направлением в исследовании рака молочной железы считается изучение опухолевых стволовых клеток. Такие клетки обладают неограниченной пролиферативной активностью и высоким опухолевым потенциалом. Для опухолевых клеток характерна активация трех основных сигнальных путей – WNT, Hedgehog и NOTCH, которая приводит к увеличению агрессивности опухоли, а также ее резистентности к химиотерапии. Целью нашего исследования стало изучение указанных сигнальных путей в опухолях с высоким и низким содержанием опухолевых стволовых клеток.

Материалы и методы. В работе использовался материал 219 случаев инвазивного долькового рака молочной железы. Исследование проводилось при помощи иммуногистохимического метода. Для определения стволовых клеток в опухолевой популяции исследовали наличие белка ALDH1A1 в клетках опухоли. Также определялась активность сигнальных путей WNT, Notch, Hedgehog. Во всех случаях также были исследованы Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER-2/neu рецепторы, а также экспрессия белка Ki-67.

Результаты. В случаях с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток активация сигнальных путей WNT и Notch с равной вероятностью (11%) выявлена в случаях трижды негативного подтипа (ТНП), а также в случаях гормон-рецептор негативного (ГРН) HER подтипа (WNT – 25%, Notch – 36%). В случаях гормон-рецептор позитивного (ГРП) HER подтипа обнаружена активация только сигнального пути NOTCH. Не выявлено случаев активации сигнального пути Hedgehog. В случаях рака молочной железы с низким содержанием опухолевых стволовых клеток в клетках опухоли ТНП активируются сигнальные пути WNT, Notch и Hedgehog (33, 25 и 14% соответственно). В группе опухолей ГРН HER подтипа отмечена активация сигнального пути Hedgehog в 7%. В клетках опухолей ГРП HER подтипа активируются сигнальные пути WNT, Notch и Hedgehog (43, 50 и 19% исследуемых случаев соответственно). Для опухолей Люминального А и Люминального В подтипов не получено статистически достоверных данных.

Заключение. Активация сигнальных путей WNT, NOTCH и Hedgehog происходит в разных иммуногистохимических подтипах ALDH1A1-негативных случаев рака молочной железы. При этом сигнальный путь Hedgehog характерен только для опухолевых клеток ГРН HER подтипа. В опухолях ALDH1A1-позитивных случаев рака молочной железы сигнальный путь NOTCH активируется в опухолевых клетках разных подтипов, сигнальный путь WNT характерен для опухолевых клеток ТНП и ГРН HER иммуногистохимических подтипов, в то время как активация сигнального пути Hedgehog не выявлена ни в одном случае.

Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере

А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, С.В. Козлов, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель. Провести сравнительный анализ результатов реконструктивно-пластических операций (РПО) у больных РМЖ в условиях Самарского областного клинического онкологического диспансера.

Материалы и методы. Прослежены результаты РПО, выполненных 32 больным с диагнозом РМЖ I-II стадией период с 2014 по 2017 г. Возраст пациентов – 44,5±7,48 лет. При РПО собственными тканями использовался кожно-мышечный лоскут. При РПО аллотрансплантатами применялись экспандеры, силиконовые имплантаты.

Результаты. РПО с использованием экспандеров\имплантатов выполнены 29 (90,63) больным, с помощью собственных тканей – 3 (9,37%). При одномоментной мастэктомии и реконструкции дислокация эндопротеза

наблюдалась у 4 пациентов (12,5%). При первичной реконструкции дислокация и протрузия эндопротеза возникли у 2 больных (6,25%), инфекционно-воспалительных процессов не наблюдалось. У больных после РПО в течение 3 лет местных рецидивов не было. Наилучшие эстетические результаты получены при РПО собственными тканями, что не требовало контрлатеральной маммопластики и после подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса.

Заключение. Проведение РПО у больных с диагнозом РМЖ не влияет на частоту местного рецидива. Частота послеоперационных осложнений при выполнении одномоментных РПО с использованием аллотрансплантатов выше по сравнению с отсроченными. Наилучшие эстетические результаты при одномоментной РПО аллотрансплантатами достигнуты после подкожной мастэктомии. При РПО собственными тканями получены отличные эстетические результаты при отсутствии послеоперационных осложнений.

Факторы развития лимфедемы у больных с диагнозом РМЖ после хирургического лечения

А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, С.В. Козлов, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель. Определение факторов развития лимфедемы у больных с диагнозом РМЖ после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 115 пациентов с диагнозом РМЖ, проходивших лечение в ГБУЗ СОКОД в период 2014–2017 гг. Из них 45 больным были выполнены органосохраняющие операции (ОСО), а 70 больным – радикальная мастэктомия по Маддену (РМЭ). Всем больным произведена подмышечная и подключичная лимфодиссекция. В качестве вероятных факторов риска развития лимфедемы нами рассмотрены: возраст, индекс массы тела, показатели Т и N, лучевая терапия, химиотерапия и объем операции. Индекс вычислялся по формуле: масса (кг)/рост. Степень нарушения жизнедеятельности больных, обусловленная ограничением функции верхней конечности на оперированной стороне, оценивалась 100-бальной шкалой-опросником DASH. Статистическая обработка проводилась компьютерной программой Statistica 10.0.

Результаты. К моменту осмотра, лимфедема той или иной степени была развита у 27,8% больных. На развитие отека не влияли возраст больных, показатели Т и N. Статистический анализ показал, что независимыми прогностическими признаками для развития лимфедемы могут служить проведенная лучевая терапия ($p=0,053$) и индекс массы тела выше 25 ($p=0,061$). Проведенный однофакторный дисперсионный анализ показал, что после РМЭ снижение трудоспособности вследствие ограничения подвижности верхней конечности на стороне операции более выражено, чем после ОСО ($p=0,074$).

Заключение. Высокий индекс массы тела больной, послеоперационная лучевая терапия и РМЭ повышают риск развития лимфедемы верхней конечности на стороне операции, ограничивают функцию конечности и снижают качество жизни больных. Выполнение ОСО приводит к статистически значимому снижению развитию лимфедемы у больных с диагнозом РМЖ.

Распространенность и характеристика сердечно-сосудистых заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска среди женщин с первичным раком молочных желез

И.В. Друк¹, И.М. Радюкова², А.Р. Ибрагимова¹, М.Р. Ибрагимова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск; ²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск
e-mail: imulaim@mail.ru

Цель. Охарактеризовать сердечно-сосудистую патологию и ФР ССЗ среди женщин с первичным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 136 пациенток с РМЖ, поступивших в химиотерапевтическое отделение БУЗОО КОД. Медиана возраста составила 57 лет (49; 63), в возрасте до 45 лет было 14,7% пациенток. Оценивали статус курения, анамнез ССЗ, антропометрические данные, показатели углеводного и липидного обменов, функции почек, показатели ЭКГ, ЭхоКГ, риск по шкале SCORE.

Результаты. ССЗ в анамнезе имели 93 пациентки (медиана возраста – 60 лет (55;65)). Наиболее частым ССЗ была артериальная гипертензия (АГ) ($n=93$): 1 стадии – у 14 женщин, 2 стадии – у 58, 3 стадии – у 21 пациентки; целевое АД было достигнуто у 62 женщин; признаки гипертрофии левого желудочка определялись у 8 пациенток. ИБС страдали 24 пациентки (во всех случаях – в сочетании с АГ): I–II ФК – 23/24, ФК IV – 1/24. У 47 больных имелись признаки ХСН с сохраненной фракцией выброса: I–II ФК – 45/47, III ФК – 2/47. Медиана рСКФ составила 57,7 мл/мин/1,73 м² (51,5; 68,8).

У 44 пациенток имелась ХБП стадий С2–С6. Часть пациенток (15/93) имели сахарный диабет, из которых только 9 человек получали терапию. Треть пациенток имела избыточную массу тела (30/93), треть – ожирение (21/93 – 1 степени, 11/93 – 3 степени). Более половины пациенток (62/93) получали терапию по поводу ССЗ (иАПФ/БРА, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция) в виде моно- ($n=23$) или комбинированной терапии ($n=39$). Антиагреганты получали 18 пациенток, статины – 9. Отсутствие достижения целевых параметров контроля ФР и ССЗ имело место в трети случаев (35/93).

По шкале SCORE риск оценивался как высокий у 43, очень высокий – у 28, средний или низкий – у 22 из 93 пациенток. В общей группе у 43 больных не было выявлено ССЗ, пациентки были моложе (медиана возраста – 48 лет (38;53); $U=3344$; $p=0,0001$) и в большинстве случаев имели ФР ССЗ (39/43): гиперхолестеринемию (22/43), избыточную массу тела/ожирение (17/43), курение (20/43); сочетание ≥ 2 ФР (22/43). По шкале SCORE низкий риск определялся у 11, средний – у 13, высокий – у 19 из 43 женщин. В целом ССЗ и/или высокий риск по SCORE имели 112/82,4% пациенток. ССЗ и их ФР отсутствовали в меньшинстве наблюдений (4/2,9%).

Заключение. Большинство пациенток с первичным РМЖ имеют сопутствующие ССЗ, сочетание ФР ССЗ и/или высокий риск по SCORE, треть имеют недостаточный контроль ФР и ССЗ на амбулаторном этапе, что следует учитывать при прогнозировании развития кардиотоксичности химиотерапевтических средств.

Исследование PD-L1 статуса тройных негативных и люминальных В HER2-негативных карцином молочной железы

О.А. Кузнецова, Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк
Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
e-mail: aolga@list.ru

Цель. Исследование экспрессии PD-L1 в тройных негативных и люминальных В HER2 позитивных карциномах молочной железы и оценка связи PD-L1 статуса опухоли с прогнозом течения заболевания.

Материалы и методы. Исследование было проведено на операционном материале 72 больных раком молочной железы, проходивших лечение в клинике РМАНПО и Рязанском областном клиническом онкологическом диспансере. У больных, получавших неoadъювантное лечение степень регресса опухоли оценивали по системе RCB. На изготовленных с отобранных парафиновых блоков срезах было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием набора PD-L1 ICH 22C3 pharmDx, (SK006, DAKO). Исследования выполнялись по стандартному закрытому протоколу, предоставленному производителем на автостейнере LINK 48 (DAKO) с применением контрольных клеточных линий и положительных тканевых контрольных препаратов (срезы миндалин и плаценты). Учитывая объективную сложность оценки уровня экспрессии PD-L1 в опухолях, она проводилась с привлечением 3 экспертов, которые независимо друг от друга оценивали процент позитивно окрашенных опухолевых клеток и иммунных клеток в пери- и интратуморальной инфильтрации. В случае возникновения разногласий у экспертов, к консенсусу приходили в процессе коллегиального обсуждения, рассматривая не только гистологические препараты, но и отсканированные изображения. Критерием для позитивного статуса опухоли было выбрано полное или частичное мембранное окрашивание не менее 1% опухолевых или иммунных клеток, расположенных интратуморально или не далее 1 мм от границы опухоли. Расчеты производились отдельно для экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках.

Результаты. положительная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках была выявлена в 21 из 72 случаев (29,17%). Обнаружены различия в частоте встречаемости карцином с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках в зависимости от молекулярно-генетического типа: в люминальных В, HER2 негативных опухолях положительный PD-L1 статус имели 4 из 27 (14,81%) и в тройных негативных опухолях – 17 из 45 (37,78%). Позитивный статус иммунных клеток наблюдался в 37,04 и 64,44% случаев соответственно. Для оценки значения PD-L1 статуса опухоли в прогнозе течения заболевания, пациенты, прошедшие неoadъювантное лечение были разделены на 2 группы по классу остаточной опухолевой нагрузки RCB: RCB-II и RCB-III (больные со значительной резорбцией опухоли в исследовании не включались). Позитивный статус опухолевых клеток был выявлен у 1 из 18 пациентов первой группы и 6 из 13 пациентов второй группы (5,56 и 46,15% соответственно). Окрашивание не менее 1% иммунных клеток наблюдалось в 38,89% случаев RCB-II и в 76,92% RCB-III. **Заключение.** Положительный PD-L1 статус был выявлен в 29,17% случаев тройного негативного и люминального В HER2 негативного молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы. Для тройного негативного подтипа обнаружено наиболее высокое число PD-L1-позитивных опухолей – 37,78%. Исследование показало значимую корреля-

цию высокой остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB с уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках карцином молочной железы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения PD-L1 статуса рака молочной железы с целью выявления дополнительной мишени для лечения карцином, плохо отвечающих на стандартные схемы лечения.

Делеции генов репарации и супрессоров может вызывать возникновения клонов с амплификациями регионов, определяющих способность к метастазированию

М.М. Цыганов¹, И.В. Дерюшева¹, М.К. Ибрагимов^{1,2}, А.М. Певзнер^{1,2}, П.В. Казанцева¹, Е.М. Слонимская^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,2}
Место работы: ¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск
e-mail: TsyganoMM@yandex.ru

Цель. Изучение связи наличия амплификаций в регионах 3p, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 9q, 10p, 13q, 16p, 18chr, 19p, 19q с нарушениями в основных генах, отвечающих за поддержание целостности генома в опухоли молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 143 больных РМЖ IIA–IIIB стадии, с морфологически верифицированным диагнозом, в возрасте 22–68 лет. Все больные получали 2–6 курсов неoadъювантной химиотерапии по схемам FAC, CAH и монотерапию таксотером. Далее проводилась операция, затем больным проводили 2 курса адъювантной 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. ДНК выделяли из образцов опухоли до лечения. Концентрацию и чистоту выделения ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Целостность ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Для анализа аббераций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScanTM HD Array. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера.

Результаты. В качестве основных генов, отвечающих за поддержание целостности генома были изучены: CDKN1A, CDKN2A, CDKN1B, CDKN2B, ATM, TP53, PTEN, RB1, BRCA1. В опухоли у каждого пациента были оценены CNA каждого из этих генов. В результате проведенного исследования было установлено, что наличие амплификаций в регионах 3p, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 9q, 10p, 13q, 16p, 18chr, 19p, 19q связано с делециями исследуемых генов. В частности для гена TP53 показано, что у больных с отсутствием амплификаций хромосомных регионов частота делеции TP53 составляет 28%, у больных с одной амплификацией – 58% и у больных с 2 и более амплификациями – 71% (Fisher test, p=0,001). Аналогичный результат был показан для генов ATM (увеличение частоты делеций до 76%, p=0,001), RB1 (увеличение частоты делеций до 65%, p=0,0003), BRCA1 (увеличение частоты делеций до 58%, p=0,001).

Заключение. Данные гены являются «стражами» генома и обладают способностью запускать репарацию ДНК при ее повреждении или апоптоз клеток, при нерепарируемых повреждениях ДНК. Дефицит активности генов при делеции, мутации или ЛОН приводит к накоплению повреждений ДНК и индукции геномной нестабильности, что способствует развитию и прогрессии опухоли. По-видимому, при делеции происходит индукция геномной нестабильности и это одно из первых событий, необходимых для образования в опухоли метастатических клонов с амплификациями исследуемых хромосомных регионов. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203

Ретроспективный анализ эффективности терапии эрибулином пациенток с метастазами рака молочной железы в головной мозг

И. С. Булавина¹, В. В. Петкауй^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», кафедра онкологии и медицинской радиологии, Екатеринбург

e-mail: ibulavina@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность терапии эрибулином пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. Отбор в настоящее ретроспективное исследование проводился из пациенток, получавших терапию эрибулином по поводу метастатического РМЖ (мРМЖ) и имевших диагностически подтвержденные метастазы в головной мозг. Всего в анализ была включена 31 женщина со средним возрастом в 50,79±10,36 лет. Все пациентки получили терапию эрибулином в онкологических центрах РФ. Во время терапии эрибулином каждая пациентка как минимум получила 3 цикла. Распределение среди женщин по подтипам мРМЖ было следующим: 19 – с HER2 отрицательным РМЖ, 11 – с HER2 положительным РМЖ, у одной пациентки не был проведен анализ молекулярно-биологического подтипа опухоли. Помимо различий в распределении по подтипам мРМЖ, также были выявлены различия и в линиях назначения эрибулина. Шестнадцать женщин получили ≤ 3 линий терапии, 14 – от 4 и более линий химиотерапии, данные о предшествующей терапии одной пациентки отсутствуют.

Результаты. Терапия эрибулином проводилась как в стандартной, так и сниженной дозировках: 1,4 или 1,1 мг/м² в/в, в 1 и 8 дни 21-го цикла соответственно. На момент оценки данных 19 пациенток получили терапию эрибулином от пяти месяцев (61,3%) и более. У всех включенных в исследование пациенток была проведена оценка ответа на терапию эрибулином. Ни в одном из случаев терапии пациенток с метастатическим поражением головного мозга не было выявлено полного ответа на терапию эрибулином, при этом частичный ответ был зафиксирован в 22,6% случаев (7 пациенток). Стабилизация заболевания как наилучший ответ на терапию эрибулином была зафиксирована у 19 женщин, что составило 61,3% случаев. Также в рамках нашего исследования была проведена оценка медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) с помощью метода Каплан-Майера, которая составила 4,095 (95%ДИ 3,02; 9,7) месяца среди всех пациенток с метастазами в головной мозг. Помимо этого, нами был проведен анализ ВБП в зависимости от наличия или отсутствия гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора

роста: медиана ВБП пациентов с HER2 положительным статусом составила 4,62 (95% ДИ 2,64; NA), а с HER2 отрицательным статусом – 3,82 (95% ДИ 3,0; 6,01) месяца.

Заключение. В рамках проведенного исследования показана эффективность применения эрибулина у пациенток страдающих РМЖ и имеющих метастазы в головной мозг. Более того, нами показано, что препарат обладает активностью в группе наиболее неблагоприятного прогноза с HER2 негативным статусом опухоли. Полученные данные служат основанием для проведения дополнительных исследований, расширении анализируемой группы для оценки возможной взаимосвязи эффективности эрибулина в зависимости от проводимого метода лечения метастазов головного мозга.

Особенности CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы в случаях феномена генетического «замирания» при проведении неоадьювантной химиотерапии

И. В. Дерюшева¹, М. М. Цыганов¹, М. К. Ибрагимова^{1,2}, П. В. Казанцева¹, А. В. Дорошенко¹, Е. М. Слонимская¹, Н. В. Литвяков^{1,2}

Место работы: ¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск; ²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск

e-mail: Irkin_097@mail.ru

Цель. Целью нашей работы было изучить особенности CNA-генетического ландшафта у больных с феноменом генетического «замирания» опухоли.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 больных РМЖ IIА–IIВ стадии. Все больные получали 4–6 курсов НХТ по стандартным схемам и стандартное послеоперационное лечение. Для оценки CNA-генетического ландшафта проведен микроматричный анализ опухоли до лечения и после НХТ на ДНК-чипах Affymetrix CytoScan™ HD Array.

Результаты. Из 44 больных у 12 (27%) больных было отмечено образование новых клонов с амплификациями и делециями и высокая частота метастазирования (75%). У 21/44 больных (48%) отмечается снижение частоты делеций и амплификаций в опухоли под действием НХТ и частота метастазирования 1/21 (4,7%). Феномен генетического «замирания» наблюдался у 11/44 пациентов (25%). У них не было отмечено никаких изменений CNA-генетического ландшафта опухоли в процессе НХТ. У 2 из этих пациентов (18%) развились метастазы, т.е. феномен «замирания» оказался неустойчивым. В целом CNA-генетический ландшафт опухоли у пациентов с феноменом «замирания» характеризуется низкой частотой амплификаций и делеций по сравнению со всеми остальными пациентами.

Больные с неустойчивым феноменом «замирания» характеризуются наличием в опухоли амплификаций регионов 5p и 8q. В январе 2018 г. в журнале Nature была опубликована статья [Milanovic, M., et al., 2018], в которой авторы характеризуют феномен «замирания» как репликативное старение опухолевых клеток под действием химиотерапии, в которых угнетается синтез РНК и белков, так что они теряют способность к делению. Выход из репликативного старения после отмены терапии обеспечивает активация WNT-сигналинга. В обоих случаях у больных с неустойчивым феноменом «замирания» после НХТ, отмечается амплификация генов компонентов WNT-сигналинга, в частности LRP5 (11q13.2) и др. и делеции ингибиторов взаимодействия WNT с рецептором FZD, таких как CER1 (9p22.3), N-cadherin (18q12.1), DKK4 (8p11.21) и др.

Заключение. Для больных с феноменом «замирания» характерна низкая частота CNA в опухоли. По-видимому, амплификация компонентов WNT-сигналинга и одновременная делеция его ингибиторов, обеспечила двум пациентам с феноменом «замирания» выход из этого состояния. Сочетание с амплификациями гена стволовости MYC (8q24) (из коктейля Яманаки) и теломеразы TERT (5p15.33) обеспечило прогрессирование.

Потенциальные прогностические маркеры общей и безрецидивной выживаемости при трижды-негативном раке молочной железы

К. Гавриш¹, Г. Мухаметшина², С. Петров², Р. Киямова¹

Место работы: ¹Казанский федеральный университет, Казань; ²Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань

e-mail: kristinahavrysh@gmail.com

Цель. Трижды-негативный подтип рака молочной железы (ТНРМЖ) связан с неблагоприятным исходом заболевания у больных раком молочной железы. Поскольку общая выживаемость (ОВ) и предсказание рецидивов являются важными критериями для подбора подходящих стратегий лечения, актуальным является определение новых прогностических маркеров ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). Целью работы было оценить влияние ранее выявленных нами предиктивных маркеров терапии ДНК-повреждающими агентами, а именно POLR2L, RAD50, SLC34A2, SMARCA5 и WDHD1, на ОВ и БРВ при ТНРМЖ.

Материалы и методы. Клинические характеристики 1098 пациента с РМЖ (TCGA Breast Invasive Carcinoma) и данные об экспрессии и числа копий (CNA) выбранных генов были взяты с публичного портала cBioPortal (<http://www.cbioportal.org>). Больные ТНРМЖ (n=116) исключая пациентов с мутациями BRCA1/BRCA2 были отобраны для анализа. Всевозможные ассоциации между ОВ/БРВ больных РМЖ с экспрессией и CNA исследуемых генов, а также с характеристиками, такими как стадия заболевания, возраст пациента на время постановки диагноза, были определены посредством построения регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса. Все статистические расчеты были выполнены с использованием R (R Development Core Team, 2005).

Результаты. В результате исследования было выявлено, что увеличение экспрессии генов POLR2L (HR = 1,7; 95% CI: 1,16–2,48; p-value=0,006) и RAD50 (HR=1,9; 95% CI: 1,02–3,64; p-value=0,043), а также более поздняя стадия заболевания (HR=4,0; 95% CI: 2,08–7,68; p-value=3,15×10⁻⁵) связаны с худшей выживаемостью больных ТНРМЖ. Кроме того, более высокий уровень экспрессии гена POLR2L (HR=1,9; 95% CI: 1,16–3,00; p-value=0,01) и более поздняя стадия РМЖ (HR=3,379; 95% CI: 1,601–7,132; p-value=0,001) сопутствуют повышенному риску возникновения рецидивов у пациентов с ТНРМЖ.

Для выявления наиболее мощной прогностической модели были протестированы все возможные комбинации изучаемых генетических и клинических характеристик пациентов. Было показано, что, как в случае с ОВ (Log-rank test: p-value=3,415×10⁻⁷), так и в случае с БРВ (Log-rank test: p-value=3,331×10⁻⁵) наиболее предпочтительная прогностическая модель включает в себя комбинацию таких характеристик, как экспрессия генов POLR2L and RAD50 и стадия заболевания РМЖ.

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что экспрессия генов POLR2L и RAD50 отдельно и в комбинации, а также с учетом стадии заболевания имеют взаимосвязь с ОВ и БРВ пациентов с ТНРМЖ. Таким образом, POLR2L и RAD50 можно рассматривать как новые потенциальные прогностические маркеры при ТНРМЖ. Работа была выполнена при поддержке программы повышения конкурентоспособности КФУ.

Метилирования промоторных CpG-островков генов микроРНК при люминальном раке молочной железы

Д.А. Рябчиков¹, И.А. Дудина², И.К. Воротников¹, О.А. Талипов¹, К.С. Титов³, Д.А. Денчик¹, Т.П. Казубская¹, Е.А. Филиппова⁴, А.М. Бурденный⁴, В.И. Логинов⁴

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ³ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗ г. Москвы, Москва; ⁴ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва

e-mail: miss.rowe@yandex.ru

Цель. Изучение роли метилирования промоторных районов генов miRНК-9–1, miRНК-9–3, miRНК-34b/c, miRНК-193a, miRНК-129-2 в патогенезе эпителиальных опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Парные образцы опухолевой и прилежащей гистологически неизменной ткани молочных желез 62 пациенток были проанализированы на наличие метилирования промоторных CpG-островков 6 генов miRНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), специфичной к метилированному аллелю (МС-ПЦР).

Результаты. Частота метилирования генов miRНК при РМЖ по сравнению с парными образцами прилежащей гистологически нормальной ткани была выше в 2,9 раза для miRНК-9-1 (p=0,0018), в 3,7 раза – для miRНК-9-3 (p=0,0006), в 3,8 раза – для miRНК-193a (p=0,00001), в 4,3 раза – для miRНК-129-2 (p=0,00001) и в 5,7 раз – для miRНК-34b/c (p=0,00001). При сравнении профиля метилирования различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ было выявлено статистически значимое многократное увеличение частоты метилирования генов miRНК-193a и miRНК-9-3 при люминальном РМЖ. Также мы установили взаимосвязь между профилем метилированием каждой miRНК и некоторыми клинико-морфологическими характеристиками. Была показана прямая статистически значимая связь между метилированием гена miRНК129–2 и возрастом пациенток (p<0,05), miRНК-34b/c – с размером опухоли (20,1% против 54,1%, p<0,05), стадией РМЖ (23,2% против 53,3%, p<0,05), экспрессией Ki-67 (63,2% против 25%, p<0,05); miRНК-193a – с количеством пораженных лимфоузлов (45,0% против 77,8%, p<0,05), степенью G при люминальном РМЖ (0,0% против 83,3%, p<0,05). Многие результаты были получены впервые: в мировой литературе подобной информации обнаружено не было.

Заключение. Полученные данные об эпигенетических нарушениях при люминальном типе РМЖ дополняют «молекулярный портрет» этого вида рака и вносят вклад в понимание его патогенеза. В данном исследовании было показано, что метилирование промоторных CpG-островков генов miRНК вызывает эпигенетическую инактивацию генов, а это может являться решающим событием канцерогенеза, а также влиять на свойства miRНК и изменять фенотип опухоли.

Пролиферация в опухолях с низким и высоким содержанием опухолевых стволовых клеток при раке молочной железыА.А. Бриллиант¹, Ю.М. Бриллиант¹, С.В. Сазонов^{1,2}**Место работы:** ¹ГМУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург**e-mail:** yulkat@bk.ru**Цель.** Изучить уровень пролиферации клеток рака молочной железы в группах с высоким и низким содержанием опухолевых стволовых клеток.**Материалы и методы.** В работе использовался материал 110 случаев инфильтративной карциномы молочной железы. Применялся иммуногистохимический метод. Для определения стволовых клеток в опухолевой популяции исследовали наличие белка ALDH1A1 в клетках опухоли. Для определения экспрессии ALDH1A1 использовались антитела Rabbit Monoclonal Anti-Human ALDH1A1 (EP168) (Epitomics, США). Оценку экспрессии ALDH1A1 в каждом случае определяли по количеству окрашенных опухолевых клеток: 3 (количество окрашенных клеток $\geq 50\%$), 2 (количество окрашенных клеток меньше 50%, но больше 10%), 1 (количество окрашенных клеток $\leq 10\%$). Для определения уровня пролиферации исследовалась экспрессия белка Ki-67 использовали антитела Rb Anti-Ki-67 SP6 (Spring, США).**Результаты.** Все случаи были разделены на две группы: с незначительным содержанием опухолевых стволовых клеток, в которую вошли случаи с экспрессией ALDH1A1, оцененные как 0 и 1 (97 случаев), и с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток, в которую вошли случаи с экспрессией ALDH1A1, оцененные как 2 и 3 (13 случаев). Средний уровень пролиферативной активности по всем исследованным случаям карциномы молочной железы равнялся $39,3 \pm 2,4\%$. В группе опухолей с низким содержанием опухолевых стволовых клеток уровень пролиферации был $37,4 \pm 3,0\%$, в группе опухолей с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток – $49,6 \pm 4,5\%$, т.е. на 12,2% выше. Выявлена положительная корреляционная связь слабой силы между экспрессией ALDH1A1 и уровнем пролиферации в ткани инфильтративной карциномы молочной железы ($r=0,19$).**Заключение.** Случаи рака молочной железы с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток обладают более высокой пролиферативной активностью по сравнению с аналогичными случаями без содержания опухолевых стволовых клеток.**Реконструктивные операции при раке молочной железы – собственный опыт**

А.О. Гладышев, Г.И. Былинский, О.Г. Киселев

Место работы: Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь**e-mail:** gladyshev1972@mail.ru**Цель.** Изучить результаты реконструктивных операций у пациенток с раком молочной железы.**Материалы и методы.** Обобщен опыт выполнения реконструктивных операций при раке молочной железы с анализом послеоперационных осложнений.**Результаты.** За период 2014–2017 гг. в Минском городском клиническом онкологическом диспансере 587 пациенткам с I–III стадиями рака молочной железы были выполнены различные виды реконструкции груди. Отсроченная маммопла-

стика выполнена у 141 пациентки (24%). Первичная – у 446 (76%). У 16 пациенток реконструкция выполнена с помощью ТДЛ. В 10 случаях использован TRAM-лоскут. В 24 случаях применен комбинированный метод (ТДЛ с протезом). У 217 пациенток выполнено эндопротезирование (у 170 – одностороннее, у 47 – двустороннее). В 99 случаях выполнена односторонняя мастэктомия с пластикой собственными тканями (по Wise), у 79 пациенток аналогичная операция выполнена с обеих сторон. Метод хронической дермотензии с использованием тканевых экспандеров и экспандер-протезов применен у 56 пациенток. Различные виды онкопластических резекций первого уровня выполнены в 29 случаях.

В группе пациенток с протезированием в 19 случаях развился капсулярный фиброз с экструдией протеза. В 15 случаях протез удален. В 4 случаях иссечена капсула протеза, дефект кожи укрыт ТДЛ. Протез сохранен. Краевые некрозы тканевых лоскутов отмечены в 9 случаях, в 2 из них потребовалась хирургическая коррекция. В 2 случаях при TRAM-пластике имелся некроз кожи в донорской зоне, 1 из них потребовал хирургического вмешательства. Поздние серомы после протезирования отмечены у 12 пациенток. Проводилось их консервативное лечение: пункция с эвакуацией содержимого серомы и введением 1 мл дипроспана. Экструзия тканевого экспандера ввиду инфицирования развилась в 4 случаях. У одной пациентки экспандер удален из-за выраженного болевого синдрома. В 2 случаях адекватная дермотензия не была достигнута ввиду грубых постлучевого фиброза тканей грудной стенки.

Заключение. Выбор метода реконструкции зависит от анатомических и конституциональных особенностей, распространенности опухолевого процесса и предпочтения пациентки. Дальнейшее накопление хирургического опыта позволит снизить процент осложнений и улучшить эстетические результаты операций по восстановлению груди.**Отдаленные метастазы рака молочной железы редких локализаций. Особенности морфологической диагностики**

А.А. Должиков, С.Л. Луговской, Т.С. Мухина

Место работы: ОГБУЗ Белгородское областное патолого-анатомическое бюро, Белгород**e-mail:** ihcdaa@mail.ru**Цель.** Характеристика клинко-морфологических иммунофенотипических особенностей случаев особых вариантов рака молочной железы с редкой локализацией отдаленных метастазов.**Материалы и методы.** Патогистологическое и иммуногистохимическое исследование текущего и ретроспективного биопсийного и операционного материала трех случаев карцином молочной железы с отдаленными метастазами редких локализаций.**Результаты.** Случай 1. Исследован операционный материал от пациентки 50 лет, у которой выполнено удаление опухолевого узла в тканях области чешуи затылочной кости. По клиническим данным опухоль с разрушением поверхностной пластинки чешуи затылочной кости; макроскопически узел диаметром 3 см. Гистологически опухоль представлена солидно-альвеолярными и трабекулярными структурами с организацией вокруг сосудов синусоидного типа. Клетки однотипные, с наличием апикулярной оксифильной зернистости, определяется более 5 митозов в поле зрения. Выполнено иммуногистохимическое исследование, при котором

выявлена равномерная экспрессия цитокератинов широкого профиля, слабо позитивные реакции на рецепторы эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия белка Her2/neu, что отражает неблагоприятный биологический потенциал опухолевых клеток. В связи с карциноидной гистологической структурой дополнительно выполнена реакция на хромогрантин А; клетки с равномерной его экспрессией. На основании полученных данных заподозрен метастаз нейроэндокринной карциномы молочной железы. В последующем выяснено, что у пациентки 10 лет назад имелся рак молочной железы. Представилась возможность пересмотра архивных парафиновых блоков. В отличие от метастаза первичная опухоль оказалась отрицательным Her2/neu статусом, что, вероятно, связано или с патоморфозом в метастазе, или с длительным хранением материала. В данном случае интерес представляет как развитие метастаза необычной локализации по прошествии длительного времени, так и вариант дифференцировки опухоли.

Случай 2. Пациентка 59 лет находилась на лечении в урологическом отделении областной клинической больницы с явлениями левостороннего уретерогидронефроза. При обследовании выявлена протяженная компрессия левого мочеточника со стороны тканей забрюшинного пространства. Предположительно диагностирован забрюшинный фиброз Ормонда, не исключалось наличие опухоли неясного генеза. Была выполнена уретеронефрэктомии. При плановом исследовании операционного материала во всей толще стенки суженного участка мочеточника и окружающей клетчатке обнаружен рост мелких недифференцированных опухолевых клеток в виде цепочек, участками с формированием в оболочках мочеточника мишеневидных структур. Первично поставлен гистологический диагноз метастазов недифференцированного рака в мочеточнике. Для выявления первичного источника проведено иммуногистохимическое исследование. Выбор панели указанных ниже маркеров определен большим сходством клеток и формируемых ими структур с протоковой карциномой молочной железы. Обнаружена яркая равномерная экспрессия в опухолевых клетках цитокератинов 7, 8, 14, антигена BSA-225, рецепторов эстрогенов на уровне 7 баллов по шкале Allred, слабая реакция на рецепторы прогестерона. На основе метастатических структур с вкрапленным вариантом первичной опухолью морфологической картины, напоминающей инфильтрирующий протоковый рак молочной железы, иммунофенотипа поставлен диагноз метастазов рака молочной железы в мочеточнике. После выписки из стационара пациентка направлена в областную онкологический диспансер.

При обследовании опухолевая патология желудочно-кишечного тракта, легких матки и яичников исключена. Маммографически в левой молочной железе обнаружен узел размером 2 см. По результатам до- и срочного интраоперационного морфологического исследования диагностирован инфильтративный протоковый рак. Выполнена радикальная мастэктомия. При исследовании операционного материала диагноз подтвержден. В данном случае определяющим для диагностики явилось наличие гистологической аналогичности метастатических структур с возможным вариантом первичной опухоли, направившей дополнительное иммуногистохимическое исследование по определенному пути.

Случай 3. Пациентка 65 лет обследована по поводу подозрений на эндофитный рак желудка. При гистологическом исследовании биопсий в слизистой оболочке выявлена картина недифференцированного рака с наличием комплексов из перстневидных клеток с моновакуолярным типом накопле-

ния альцианофильной слизи. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки с равномерной выраженной реакцией на цитокератины широкого профиля, цитокератин 7, позитивными реакциями на рецепторы эстрогенов и прогестерона и антиген GATA3, реакции на цитокератин 20 и антиген cdx-2 отрицательные. Из анамнеза выяснено, что два года назад у пациентки диагностирован рак левой молочной железы, была выполнена мастэктомия, затем аднексэктомия, а через 4 месяца – секторальная резекция правой молочной железы по поводу локализованного аденоза.

Пересмотрен весь архивный материал. В левой молочной железе – инфильтративный дольковый рак с перстневидноклеточным компонентом, метастазами в подмышечных лимфоузлах. В яичниках – метастазы данной опухоли. В секторе правой молочной железы среди железисто-кистозных структур найден микрометастаз аналогичного типа. Общее заключение по исследованному материалу: инфильтративный дольковый рак левой молочной железы с метастазами в регионарных лимфоузлах, яичниках, желудке, правой молочной железе. Выявленной иммунофенотипической особенностью опухолевых клеток была выраженная экспрессия белка p16 в метастазах в лимфоузлах и равномерная экспрессия белка bcl-2. После проведенной полихимиотерапии выявлен регресс изменений стенки желудка. Очевидно, что в данном случае имела генерализация опухоли с множественными отдаленными метастазами. Тем не менее практический интерес представляют особенности дифференциальной диагностики метастазов относительно редкого варианта долькового рака молочной железы в желудке с его первичным перстневидноклеточным раком. Помимо безусловно значимости определения иммунофенотипа, диагностически значимы обычные гистологические признаки опухолевых клеток, в частности, тип накопления слизи в перстневидных клетках.

Заключение. Во всех представленных случаях имелись клинико-морфологические особенности либо первичных опухолей, либо их метастазов. Иммуногистохимические исследования сыграли решающую роль на конечном этапе диагностики. Но не меньшее значение имели достаточная полнота клинической информации, а также детальный учет гистологических характеристик опухолевых структур.

Показатели выживаемости у больных с впервые выявленным раком молочной железы IV стадии в зависимости от биологического подтипа

М.М. Ершова, В.В. Петкау, А.В. Замятин, М.В. Токарева

Место работы: ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Свердловск

e-mail: erch911@mail.ru

Цель. Оценить и сравнить динамику выполнения иммуногистохимического исследования (ИГХ), частоту встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов и общую выживаемость (ОВ) у больных с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) IV стадии в период с 2014 по 2017 г. в ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (СООД).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 311 пациенток с впервые выявленным РМЖ IV стадии, обратившихся в СООД с 2014 по 2017 г. Представлена динамика частоты выполнения ИГХ исследования в указанный период. У 191 пациентки с установленным молекулярно-биологическим подтипом опухоли оценивалась и сравнивалась ОВ с использованием метода Каплана-Мейера и Log-rank test.

Результаты. За период с 2014 по 2017 г. отмечается увеличение частоты выполнения ИГХ исследований у пациентов с первичным РМЖ IV стадии с 52,54% в 2014 г. до 79,6% в 2017 г. (в 1,5 раза). Частота проведения исследования в 2015 и 2016 гг. составила 56,1% и 65,4% соответственно. Люминальный B подтип опухоли установлен у 39,8%, люминальный A – у 22,5%, люминальный B Her2 положительный – у 14,4%, Her2 положительный – у 12% и тройной негативный – у 11,3% больных. Медиана ОВ в группе с люминальным B подтипом составила 19,8 мес., люминальным A – не достигнута, люминальным B Her2 положительным – 24,4 мес., Her2 положительным – 27,0 мес. и тройным негативным – 13,5 мес. Однолетняя ОВ в группах с люминальным B, люминальным A, люминальным B Her2 положительным и тройным негативным составила 71, 85, 80, 80 и 57% соответственно. Двухлетняя ОВ в группах с люминальным B, люминальным A, люминальным B Her2 положительным и тройным негативным составила 37, 71, 58, 61 и 16% соответственно. Медиана ОВ в группах больных с люминальным A, люминальным B, люминальным B Her2 положительным и Her2 положительным подтипом достоверно больше в сравнении с группой тройного негативного РМЖ ($p < 0,05$). Медиана ОВ у больных с люминальным A достоверно выше, чем у больных с люминальным B подтипом ($p = 0,001$).

Заключение. Частота выполнения ИГХ исследования в период с 2014 по 2017 г. значительно увеличилась – в 1,5 раза. Наиболее частым молекулярно-биологическим подтипом у больных с впервые выявленным РМЖ IV стадии является люминальный B. У больных РМЖ IV стадии с тройным негативным раком ОВ достоверно хуже в сравнении с другими подтипами опухоли, наилучший прогноз в отношении ОВ имеют пациенты с люминальным A подтипом.

Опыт применения эрибулина у пациенток, страдающих раком молочной железы, в рамках реальной клинической практики научно-исследовательского института онкологии ТНИМЦ

Н.О. Попова, В.Е. Гольдберг, Е.И. Симолина, В.В. Высоцкая, Е.А. Дудникова, Ю.В. Белевич

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск
e-mail: popova75tomsk@mail.ru

Цель. Оценить эффективность и безопасность эрибулина у пациенток, страдающих местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы.

Материалы и методы. Для анализа были выбраны пациентки, страдающие местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы (РМЖ) и получившие терапию эрибулином в рамках рутинной клинической практики. Средний возраст пациенток составил $49,0 \pm 9,14$ лет. Распределение среди пациенток по подтипам РМЖ было следующим: 16 – гормон-позитивный HER2-отрицательный РМЖ, 11 пациенток – с триждынегативным РМЖ, 4 пациентки – с HER2-положительным РМЖ, 1 – с люминальным B подтипом (HER2 положительным) РМЖ. Также эффективность терапии была оценена у одной пациентки без определенного биологического подтипа опухоли. Эрибулин применялся во второй линии терапии у 6 женщин (18,2%), в третьей – у 7 (21,2%), в четвертой – у 6 (18,2%), в пятой – у 7 (21,2%), в шестой и последующих линиях – у 6 (18,2%) пациенток. Также у одной пациентки эрибулин был назначен в первой

линии системной терапии после 2 предшествующих линий гормонотерапии.

Результаты. На момент оценки данных 15 пациенток получили терапию эрибулином от пяти месяцев (45,45%) и более, при этом 10 из них (30,3%) получили терапию на протяжении от восьми до десяти месяцев. Частота объективного ответа составила 21,2% (7 пациенток) при этом у 13 пациенток из 33 была зафиксирована стабилизация заболевания как наилучший эффект от терапии эрибулином, что составило 39,4% случаев. В 36,4% случаев (12 пациенток) было выявлено прогрессирование заболевания. К настоящему моменту не было проведено ни одной оценки эффективности терапии эрибулином у 1 пациентки, продолжающей лечение. Показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) были вычислены методом Каплан-Майера. Также отдельно была проанализирована ВБП и ОВ для пациенток с HER2 отрицательным статусом. ВБП среди всех 33 пациенток составила 4,23 (95% ДИ 2,09; 7,5) месяца и 3,44 (95% ДИ 2,01; 7,51) месяца среди пациенток с HER2-отрицательным статусом соответственно. Медиана ОВ в общей группе на момент проведения анализа составила 11,95 (95% ДИ 6,75; 25,97) месяцев и 11,41 (95% ДИ 6,32; 17,21) месяцев в группе пациенток с HER2-отрицательным статусом. Среднее количество полученных циклов составило 4,94 месяца. Из наиболее часто встречаемых гематологических нежелательных явлений (НЯ) были выявлены анемия 18,2% (6), лейкопения в 100% (33), тромбоцитопения 33,3% (11) и нейтропения 69,7% (23) всех степеней тяжести соответственно.

Заключение. В рамках полученной нами реальной клинической практики терапией эрибулином, препарат продемонстрировал свою эффективность и удовлетворительную переносимость среди пациенток, страдающих местнораспространенным и мРМЖ при различных гистологических подтипах опухоли, и может быть использован как одна из терапевтических опций лечения.

Адипогенотоксикоз как важное следствие эпидемии «нестероидной триады»: роль при раке молочной железы

Л.М. Берштейн

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Цель. Начало столетия продемонстрировало нарастание распространенности диабета и ожирения, что сочетается с признаками метаболического синдрома и признается одним из факторов, способствующих увеличению частоты онкологической заболеваемости, включая рак молочной железы (РМЖ). Существенная роль может быть отведена при этом жировой ткани, которая продуцирует и гормоноподобные факторы, и субстанции с прогенотоксическим действием, формируя основу для развития – по принципу эндокринно-генотоксических переключений – феномена адипогенотоксикоза (превалирования генотоксических свойств над гормональными).

Цель сообщения: обобщить полученные данные на примере маммарного жира, который уже в силу своей близости к маммарному эпителию может выполнять особые функции в паракринной регуляции опухолевого роста.

Материалы и методы. Работа делилась на три части. Во-первых, изучали у больных РМЖ пре- и постменопаузального

возраста ($n=79$), т.е. в условиях различной эстрогенной насыщенности, секрецию культурами маммарной жировой ткани адипоцитокинов, ИЛ-6, ФНО, экспрессию в маммарном жире ароматазы (эстрогенсинтетазы) и регулятора образования ДНК-повреждающих эстрогенных дериватов – 4-гидроксилазы эстрадиола. Исследовали также выраженность макрофагальной инфильтрации (CD68) жировой ткани и накопления в среде 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и маркеров перекисного окисления липидов. Во-вторых, сопоставляли гормональные и прогенотоксические свойства образцов жира, отобранных вблизи и вдали от наружного края опухоли. В-третьих, оценивали, связан ли уровень продукции в маммарном жире соединений, обладающих гормональными и прогенотоксическими эффектами, с характеристиками опухолевого процесса (стадией, размерами новообразования, степенью злокачественности, поражением регионарных лимфоузлов, рецепторным статусом, экспрессией цитокиративов 5/6 и 7/8).

Результаты. 1. Прогенотоксическое повреждение в маммарном жировом депо характерно не только для постменопаузального периода и может быть связано с нарушениями как в пептидном, так и стероидном эндокринном звене. 2. Соотношение гормональных и прогенотоксических особенностей определяется как локальными (топография участка жировой ткани, доля жира в молочной железе), так и системными (нарушенная толерантность к глюкозе) и внешними (курение) факторами. 3. Сдвиг в сторону преобладания прогенотоксических свойств маммарного жира сочетается с менее благоприятными характеристиками опухолевого процесса в молочной железе без явной зависимости от возраста пациенток.

Заключение. Подтверждена значимость адипогенотоксикоза как компонента сходных по своей природе изменений, приводящих к сдвигу биологических особенностей РМЖ в сторону его большей агрессивности, чего можно дополнительно ожидать и в результате упомянутой выше эпидемии. Тезисы отражают один из разделов доклада, представляемого в рамках сессии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в ходе работы XXII Российского онкологического Конгресса. Работа проводилась при поддержке грантов РФФИ. Исходная публикация: Berstein L.M. Role of endocrine-genotoxic switchings in cancer and other human diseases: basic triad. Adv Exp Med Biol. 2008;630:35-51.

Использование перфорированного биологического имплантата Permacol (свиной ацеллюлярный дермальный матрикс – АДМ) при одномоментной реконструкции молочной железы по поводу рака молочной железы в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере

И.А. Лалак, Э.А. Байчоров

Место работы: ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СК «СККОД»), онкологическое отделение реконструктивной и пластической хирургии, Ставрополь

e-mail: grechukhinairina@mail.ru

Цель. Оценить результаты использования перфорированного АДМ у пациентов с одномоментной реконструкцией по поводу рака молочной железы.

Материалы и методы. В онкологическом отделении реконструктивной и пластической хирургии СККОД за период с апреля 2016 по январь 2017 г. было выполнено 14 одномо-

ментных реконструкций молочной железы с помощью перфорированного свиного ацеллюлярного дермального матрикса Permacol у больных раком молочной железы. У 10 больных использован АДМ размером 10×15 см толщиной 1,5 мм, у 4 – размером 10×10 см толщиной 1 мм. 12 больным была выполнена подкожная мастэктомия с установкой эндопротеза фирмы Mentor под большую грудную мышцу АДМ, 2 больным выполнялась радикальная резекция молочной железы с установкой силиконового эндопротеза под большую грудную мышцу АДМ. Всем пациентам выполнялась подмышечная лимфаденэктомия 2–3 уровня.

Перфорация АДМ выполнялась перед установкой в стерильных условиях в операционной. Средний возраст пациентов составил 51 год, у всех больных был гистологически верифицированный рак молочной железы, стадия заболевания Tis-3N0-3M0. В послеоперационном периоде все пациенты по показаниям получили системную терапию в полном объеме. Пяти пациентам был проведен курс послеоперационной лучевой терапии. В течение первого года после установки АДМ пациенты наблюдались у оперирующего хирурга каждые 3 мес.

Результаты. Четверем (28,5%) пациентам из 14 потребовалась повторная реконструкция в связи с возникшими осложнениями. У одной пациентки на фоне проводимого химиотерапевтического лечения возникло воспаление в проекции операционного рубца с расхождением краев раны, у 3 из 4 пациентов проводился послеоперационный курс лучевой терапии, в результате чего сформировалась капсульная контрактура 3–4 ст., которая и была причиной повторной реконструкции. Ре-реконструкция выполнялась после того, как пациенты завершили химиотерапевтическое и лучевое лечение (в среднем через 11 мес. после первой операции). У остальных пациенток удалось достичь приемлемого эстетического результата.

Заключение. Данный вариант одномоментной реконструкции молочной железы с помощью перфорированного АДМ может быть рекомендован пациентам у которых не удается создать мышечный карман для имплантата необходимого объема, со слабо выраженным слоем подкожной жировой клетчатки, чтобы избежать возможную протрузию имплантата. Нежелательно использовать АДМ если пациентке предстоит проведение лучевой терапии, в связи с высоким риском повторных ре-реконструкций.

Изучение маркеров FOXA1 и GATA-3 как факторов прогноза при люминальном субтипе рака молочной железы

Д.В. Васильченко¹, С.В. Вторушин^{1,2}, Н.В. Крахмаль^{1,2}, И.В. Степанов^{1,2}

Место работы: ¹Кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

e-mail: krakhmal@mail.ru

Цель. Известно, что экспрессия основных маркеров – рецепторов эстрогена, прогестерона, HER-2/neu и Ki-67 при раке молочной железы (РМЖ) коррелируют с прогнозом и эффектами терапии. Также известно, что различные молекулярно-генетические субтипы РМЖ характеризуются наличием различий в отношении ответа опухоли на проводимое лечение как в неоадьювантном, так и в адьювантном режиме.

Более благоприятными относительно течения и прогноза заболевания субтипами считаются люминальные А и В карциномы, в то время как трижды негативный рак является более агрессивным и крайне неблагоприятным в плане ответа новообразования на проводимое лечение.

Однако и среди люминальных опухолей молочной железы регистрируются случаи прогрессирования процесса в виде лимфогенного и гематогенного метастазирования, а также случаи рецидивирования. В настоящее время особое значение придается изучению маркеров клеточной дифференцировки и регуляторов пролиферации, а также исследованию молекул, участвующих в развитии механизмов лекарственной устойчивости при РМЖ. С этой точки зрения, согласно данным литературы, перспективными для оценки прогноза РМЖ являются маркеры FOXA1 и GATA-3. FOXA1 представляет собой ядерный транскрипционный фактор, участвующий в гистогенезе структур ткани молочной железы и обладающий способностью через связь с собственными целевыми сайтами активировать ER α . FOXA1 также описывают как ингибитор роста клеток посредством комбинации механизмов связывания и активации промотора p27, находящегося в чувствительном к BRCA1 локусе, что играет важную роль в подавлении ER-зависимой пролиферации клеток рака молочной железы. Для ER-позитивных опухолей при РМЖ FOXA1 является предиктором выживаемости больных.

Результаты исследований показывают, что высокий уровень экспрессии FOXA1 в опухолевой ткани является благоприятным прогностическим фактором при РМЖ. Другим маркером прогноза является транскрипционный фактор GATA-3, роль которого заключается в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки люминальных клеток РМЖ. В литературе есть сведения о том, что связь ER α и GATA-3 может быть частью транскрипционной программы, которая отвечает за дифференцировку люминальных клеток молочной железы, а ко-экспрессия этих факторов играет важную роль в развитии высокодифференцированного фенотипа опухоли. Как и FOXA1, GATA-3 также является перспективным молекулярно-биологическим маркером. Не исключено, что определение особенностей экспрессии указанных маркеров – FOXA1 и GATA-3 в клетках опухоли при люминальном типе РМЖ может указать на специфические особенности клинического течения гормон-зависимых новообразований молочной железы, что позволит прогнозировать вероятность развития различных вариантов опухолевой прогрессии.

Цель исследования: изучить особенности экспрессии факторов транскрипции FOXA1 и GATA-3 у пациенток с люминальным субтипом рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 пациентки с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа, стадия заболевания варьировала в пределах T1-4N1-3M0. Гистологическому изучению подвергалась ткань первичной опухоли и все удаленные лимфатические узлы. Гистотип опухоли устанавливался согласно актуальной классификации ВОЗ. В исследование включались только случаи с люминальным субтипом рака молочной железы. В опухолевой ткани методом Histo-Score оценивалась экспрессия FOXA1 и GATA-3. Удаленные лимфатические узлы оценивались на предмет наличия либо отсутствия метастатического поражения. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты. Изучение особенностей экспрессии факторов FOXA1 и GATA-3 в опухолевых клетках карциномы молоч-

ной железы выявило их взаимосвязь с таким вариантом опухолевой прогрессии как лимфогенное метастазирование. Позитивная экспрессия FOXA1 обнаруживалась в 58 (90,6%) случаях, при этом средний процент экспрессии маркера составил $91,3 \pm 19,9$. У 48 (82,7%) пациенток регистрировалась гомогенная экспрессия, у 10 (17,3%) пациенток – гетерогенная. В 7 случаях (12,1%) отмечалась слабая интенсивность экспрессии маркера, в 17 (29,3%) – умеренно выраженная, у 34 (58,6%) больных интенсивность экспрессии была выраженной. Было обнаружено, что наличие метастазов в лимфатических узлах ассоциировано с процентом экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках.

Более низкий процент экспрессии FOXA1 ($88,3 \pm 23,2$) в опухолевых клетках был связан с повышенным риском развития лимфогенных метастазов. Более высокий процент экспрессии изучаемого фактора ($96,2 \pm 12,1$) – с отсутствием лимфогенного метастазирования ($F=4,6$, $p=0,07$). Частота лимфогенной диссеминации не зависела от характера и интенсивности экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках. При изучении экспрессионного профиля транскрипционного фактора GATA-3 в ткани новообразования было выявлено, что позитивная экспрессия GATA-3 обнаруживалась в 59 (92,2%) случаях из 64, а средний процент экспрессии транскрипционного фактора составил $95,3 \pm 13,4$. У 50 (84,7%) пациенток отмечалась гомогенная экспрессия, у 9 (15,3%) – гетерогенная.

В 3 случаях (5,1%) выявлялась слабая интенсивность экспрессии маркера, в 8 (13,5%) – умеренно выраженная, у 48 (81,4%) больных интенсивность экспрессии была выраженной. Таким образом, в результате исследования была обнаружена прогностическая значимость характера экспрессии молекулярно-биологического маркера GATA-3. Показано, что гетерогенный характер экспрессии маркера достоверно связан с высокой вероятностью развития лимфогенных метастазов и, как следствие, с неблагоприятным прогнозом заболевания ($\chi^2=6,8$; $p=0,009$).

Заключение. Результаты демонстрируют потенциальную возможность использования маркеров FOXA1 и GATA-3 для оценки вероятности развития лимфогенного метастазирования у больных люминальным молекулярно-генетическим субтипом рака молочной железы.

Эффективность зверолимуса в сочетании с гормонотерапией при гормонопозитивном раке молочной железы. Клинический случай

Е. А. Стрыгина

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: elenastrygina@rambler.ru

Цель. Анализ результатов лечения пациентки с гормонозависимым раком молочной железы IV st и качества жизни во время проводимого лечения.

Материалы и методы. Клинический случай. У пациентки ЛЛС 48 лет в январе 2016 г. на фоне полного здоровья появились боли в грудном отделе позвоночника. 17.03.2016 появилась слабость и онемение нижних конечностей. 21.03.2016 выполнена МРТ грудного отдела позвоночника: выявлены признаки объемно-деструктивного процесса Th1-Th3. Осмотрена неврологом. Диагноз: объемный процесс спинного мозга на уровне Th1-Th4 с нижним парапарезом. Рекомендован онкопоиск. St. localis. В правой молочной железе пальпируется уплотнение без четких границ до 7 см. В правой подмышечной области – лимфоузел до 2 см в диаметре. 23.03.2016 – маммография.

В правой молочной железе на границе верхних квадрантов определяется узловое образование до 6 см неправильной формы с неровными контурами. 22.03.2016 экстренно госпитализирована в неврологическое отделение с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника, слабость и онемение конечностей, нарушение функции тазовых органов по типу задержки. Неврологический статус при поступлении: в сознании, контактна, эмоционально лабильна. Бульбарных нарушений нет. Тонус мышц в нижних конечностях снижен диффузно. Сила мышц в нижних конечностях снижена до 3б. Рефлексы с рук живые, высокие, расширение рефлексогенных зон. Выраженная болезненность при пальпации Th1-Th3. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки.

Диагноз: Компрессионно-ишемическая миелопатия грудного отдела позвоночника в следствии объемного-деструктивного процесса тела Th1-Th3 позвонка со стенозом позвоночного канала. Умеренный центральный парапарез, без нарушения функции тазовых органов, на фоне заболевания правой молочной железы T2NXM1 IV st II кл. гр. 25.03.2016 обратилась в КОД. При осмотре: ОКС ECOG2–3. Пациентка на каталке. Произведена пункция правой молочной железы. ЦИ №3302-06\181) опухоль, 2) подмышечные лимфоузлы справа: клетки карциномы молочной железы. Установлен диагноз: Са правой молочной железы T3T1M1 (oss), 2 кл. гр. St. localis. В правой молочной железе узловое образование до 6 см с неровными нечеткими контурами. В правой подмышечной области имеется лимфоузел до 2 см в диаметре, подвижный. Проведена биопсия опухоли правой молочной железы. ИГХ от 25.03.2016 по решению ВК проведен 1 курс ПХТ (FAC), бисфосфонатотерапия (золедроновая кислота 4 мг в \в капельно) без признаков токсичности.

Рекомендовано постоянное ношение корсета. На очередной курс ПХТ не явилась в связи с ухудшением общего состояния, неврологического статуса. 18.04.2016 Невролог: компрессионно-ишемическая миелопатия грудного отдела вследствие деструкции Th1–3, нижний вентральный парапарез, нарушение функции тазовых органов. ОКС ECOG3. Пациентка не передвигается и не мочится самостоятельно. 07.04.2016: Er\г 70% окрашивания, Pr\г 70% окрашивания, HER 2 neu 1, Ki67–15%. Пересмотр МРТ в КОД: mts в Th1–4, Th11 позвонках с патологическим компрессионно-оскольчатый переломом тел Th 2,3, опухолевым стенозом позвоночного канала и межпозвонковых отверстий на уровнях Th2–4. С 18.04.2016 назначена гормонотерапия ингибиторами ароматазы, лекарственная кастрация аЛГРГ, бисфосфонатотерапия.

На фоне проводимого лечения имелось постепенное нарастание признаков улучшения: через 3 месяца пациентка начала переворачиваться самостоятельно на бок, появилась двигательная активность верхних конечностей, мочится самостоятельно, через 6 месяцев самостоятельно сидит и двигает ногами. А в декабре 2016 г. начала передвигаться самостоятельно на небольшие расстояния с поддержкой. 18.01.2017 КТ ОГК, ОБП, ОМТ – уменьшение размеров узлового образования правой молочной железы более чем на 50%, положительная динамика правосторонней подмышечной лимфаденопатии. Стабильные смешанные костные mts с патологическим переломом тела позвонка Th3 и распространением внекостного мягкотканного компонента в позвоночный канал, компрессией дурального мешка. St. localis. В правой молочной железе узловых образований не пальпируется.

В правой подмышечной области имеется лимфоузел до 1 см в диаметре. Предложено хирургическое лечение первичного очага, от которого пациентка отказалась. Продолжено лекарственное лечение. 01.04.2017 МРТ: дегенеративная болезнь

шейного отдела позвоночника: остеохондроз, артроз унко-вертебральных сочленений. Деформирующий спондилез, задняя протрузия дисков C4–5. C5–6, заднебоковая правосторонняя грыжа дисков C6–7. Дегенеративная болезнь грудного отдела позвоночника. ОКС ECOG1. В мае 2017 г. назначен эверолимус в стандартной дозе с ингибиторы ароматазы на фоне аЛГРГ, продолжена бисфосфонатотерапия. В июне 2017 г. зарегистрирован полный клинический эффект от проведенного лечения: ОКС ECOG0, не имеет ограниченных возможностей и признаков инвалидности, вышла на работу. По данным КТ и МРТ нарастает склеротизация костных очагов. 01.02.2018 проведена КТ ОГК, ОБП, ОМТ на фоне одномесячного перерыва в лечении по парамедицинским причинам. Заключение: разнонаправленная динамика: mts в позвонке L2 при стабилизации прочих костных очагов. С 05.02.2018 проведен курс паллиативной ДЛТ на очаг L2. Лечение продолжено по прежней схеме. Запланирован курс ДГТ на область молочной железы и зоны регионарного лимфооттока по радикальной программе, от которой пациентка временно воздерживается. 27.04.2018 – КТ ОГК, ОБП, ОМТ тенденция к нарастанию склеротизации смешанного mts в позвонке L2. Отсутствие визуализации очага в молочной железе.

Результаты. Пациентке с эстрогенчувствительным метастатическим раком молочной железы проводится последовательно назначенное лечение: гормонотерапия аЛГРГ, ингибиторы ароматазы, бисфосфонатотерапия, затем в сочетании с эверолимусом в стандартной дозе. Зарегистрирована клиническая и рентгенологическая регрессия. Рассматривая эффективность проводимого лечения у практически инкурабельной пациентки, сделан вывод о наличии полного клинического эффекта и полной резорбции опухолевых очагов.

Заключение. Данный клинический случай продемонстрировал целесообразность индивидуального подбора лечения и при низких показателях ОКС ECOG, практически у инкурабельных больных.

Факторы риска послеоперационных осложнений одномоментных реконструктивно-пластических и онкопластических операций у больных раком молочной железы

М.А. Моногарова, Е.М. Бит-Сава, В.В. Егоренков, А.О. Дамениа, О.А. Мельникова, М.Г. Анчабадзе, Р.М. Ахмедов, К.В. Шелехова, А.В. Власенко, Е.Г. Винокурова, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП (о)», ГБОУВПО «СПбГПМУ», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербург
e-mail: monomarishka@mail.ru

Цель. Определить факторы риска послеоперационных осложнений одномоментных реконструктивно-пластических и онкопластических операций.

Материалы и методы. В исследование включены 111 больных (средний возраст – 52 года) с ранним и местнораспространенным раком молочной железы (I стадия – 26,2%, II A – 38,7%, II B – 23,4%, III A – 11,7%). Онкопластические операции выполнены в 30,6% (n=34), радикальные секторальные резекции молочной железы с одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом – в 8,1% (n=9), подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с/без использования кожно-мышечного лоскута – в 51,4% (n=57), радикальная мастэктомия с одно-

моментной реконструкцией кожно-мышечным лоскутом – в 9,9% (n=11). Биопсия сигнальных лимфатических узлов использовалась у всех пациентов категории cN0. У 5 больных люминальным А подтипом T1a, bN0M0 старше 65 лет применялась интраоперационная лучевая терапия.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений составила 11,7% (13/111), в том числе у 10 больных после подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом, и у 3 больных после радикальной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом в комбинации с кожно-мышечным лоскутом. Частота осложнений в группе с подкожной мастэктомией с одномоментной реконструкцией эндопротезом составила 17,5%.

Распределение осложнений среди больных с подкожной мастэктомией с одномоментной реконструкцией эндопротезом было следующим: инфекционно – воспалительные – 18,2% (n=2), дислокация протеза – 9,1% (n=1), протрузия протеза – 18,2% (n=2), диастаз – 9,1% (n=1), серома – 27,2% (n=3), пиодермия – 9,1% (n=1), протрузия порта – 9,1% (n=1). Большая часть осложнений (80%), приведших к удалению эндопротеза, была среди больных, получивших неоадьювантную (n=1), адьювантную полихимиотерапию (n=4) и дистанционную лучевую терапию (n=3). Частота осложнений при использовании собственных тканей в комбинации с эндопротезом составила 5,6% (n=3), причем эти больные подвергались либо дистанционной лучевой терапии (n=2), либо адьювантной полихимиотерапии (n=1). Использование методики биопсии сигнальных лимфоузлов позволило свести к нулю частоту лимфореи. Проведение интраоперационной лучевой терапии не увеличивало частоту осложнений.

Заключение. Использование кожно-мышечных лоскутов в немедленной реконструкции позволяет сократить частоту послеоперационных осложнений по сравнению с применением эндопротезов. Проведение адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии повышает риск послеоперационных осложнений только в группе больных после одномоментных реконструктивно-пластических операций с использованием эндопротезов. Интраоперационная лучевая терапия не влияет на частоту послеоперационных осложнений. При биопсии сигнальных лимфоузлов за счет минимального объема хирургического вмешательства в аксиллярной области снижается риск развития лимфореи, безотносительно объема операции на молочной железе.

Значение биопсии сигнальных лимфатических узлов в хирургическом лечении больных раком молочной железы (собственные результаты)

Е. М. Бит-Сава^{1,2}, М. Г. Анчабадзе¹, В. В. Егоренков¹, А. О. Дамена¹, О. А. Мельникова¹, М. А. Моногарова¹, А. В. Власенко², Е. Г. Винокурова², А. А. Мелдо¹, Е. М. Зыков¹, В. В. Чернобривцева¹, Л. В. Башкиров¹, К. В. Шелехова¹, В. М. Моисеенко¹

Место работы: ¹ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП (о)», Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО «СПбГПМУ», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербург
e-mail: Anchabadze_mari@mail.ru

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных ранним раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 170 больных раком молочной железы cT1-2N0M0 (средний возраст – 52 года), которым выполнялась биопсия сигнальных лимфоузлов при мастэктомии (n=4), подкожной мастэктомии с одномоментной установкой эндопротеза (n=8),

онкопластической операции (n=15), секторальной резекции молочной железы без/с маммопластикой лоскутом широчайшей мышцы спины (n=143).

Категория cN0 устанавливалась пальпацией, маммографией, ультразвуковым исследованием, эластографией. Дополнительно 70 больным проводилась позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), из них 19 – магнитно-резонансная томография с контрастированием (МРТ). Идентификация сигнальных лимфатических узлов выполнялась с помощью радиоактивного фармакологического препарата Tc99m-технефит и сцинтиграфии на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ). Гамма-finder использовался для интраоперационного определения сигнальных лимфоузлов.

Результаты. При срочном гистологическом исследовании в 9,4% (16/170) обнаружены метастазы в сигнальных лимфоузлах. Частота ложнонегативных результатов равнялась 2,6% (4/154). При подтверждении статуса cN0 данными МРТ с контрастированием не наблюдалось ложнонегативных результатов, при ПЭТ-КТ – только в 2% (1/70). Частота послеоперационных осложнений составила 1,3% (2/154): после секторальной резекции (n=1) и подкожной мастэктомии с одномоментной маммопластикой (n=1).

Заключение. МРТ с контрастированием и ПЭТ-КТ позволяют установить статус сигнальных лимфоузлов. Низкая частота ложнонегативных результатов и осложнений у больных cT1-2N0M0 дает возможность широко применять методику биопсии сигнальных лимфоузлов, безотносительно метода хирургического лечения.

Органосохраняющие операции у больных локализованным раком молочной железы

А. А. Зандарян, А. А. Кешабян, М. С. Исаенко, А. К. Шадрин
Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар
e-mail: artem-zandaryan@yandex.ru

Цель. Показать, что для пациентов с ранней стадией рака молочной железы, независимо от локализации опухоли, органосохраняющие операции (ОСО) являются предпочтительным вариантом хирургического лечения.

Материалы и методы. В условиях 8-го онкологического отделения (маммологического), ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, ежегодно проводятся более 1 500 операций в год по поводу рака молочной железы. Проведен ретроспективный анализ лечения больных за 2015–2016 гг., которым выполнялись ОСО. Показаниями для проведения ОСО являются: моноцентричный опухолевый рост; опухоль не более 3 см в наибольшем измерении; желание больной сохранить молочную железу; соотношение размеров молочной железы и опухоли позволяющие выполнить ОСО с хорошим эстетическим эффектом. Стадия заболевания: T1-2N0-1M0; T3N0M0 после проведения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ).

Объем хирургического вмешательства: 1) радикальная резекция с регионарной 3-уровневой ЛД; 2) онкопластическая резекция в различных модификациях (в зависимости от расположения опухоли). При локализации опухоли в латеральных квадрантах выполняется удаление опухоли с сектором молочной железы, и из того же доступа проводится лимфодиссекция (препарат удаляется единым блоком). При локализации опухоли в медиальных квадрантах возможно выполнение квадрантэктомии, и через отдельный разрез

выполнение регионарной лимфодиссекции. Также в нашей клинике выполняются онкопластические резекции в различных модификациях. При расположении опухоли в нижних квадрантах используется методика по типу Т-инверс (крой по Вайзу), при расположении опухоли верхних квадрантах используется методика по типу – SPAIR D. HAMMOND.

Результаты. За 2015–2016 гг. в отделении выполнено 524 ОСО. Из них 345 (66%) – при расположении опухоли в наружных квадрантах. При локализации во внутреннем квадранте 115 (22%). При локализации в нижне-медиальном и на границе нижних квадрантов 62 (12%). Всем пациентам интраоперационно проводилось морфологическое исследование с контролем чистоты краев резекции, в 100% = R0. С целью контроля локального рецидива всем пациентам рекомендовалось проведение послеоперационной лучевой терапии. Лучевая терапия была применена у 98% пациенток. Адювантная системная лекарственная терапия проводилась пациентам у которых было выявлено поражение регионарных л/у. За время наблюдения локальный рецидив развился у одной пациентки. Эстетическим результатом довольны 98% пациенток.

Заключение. Органосохраняющие операции должны выполняться всем пациентам с локализованным раком молочной железы, вне зависимости от расположения опухоли.

Роль факторов риска в отдаленной токсичности тамоксифена для персонализации терапии: фармакоэпидемиологическое исследование

Ю. С. Захаренкова, И. А. Дудина, А. К. Игнатова, М. И. Савельева, И. В. Поддубная

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

e-mail: juli_panch@mail.ru

Цель. Оценить распространенность применения тамоксифена при РМЖ с определением менопаузального статуса, индекса массы тела (ИМТ) и длительности приема ТАМ в качестве факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы амбулаторные карты 117 пациенток, состоящих на учете в Московских онкологических диспансерах с диагнозом РМЖ. Критерии включения: диагноз РМЖ (C50.4 по МКБ-10), диагноз установлен не ранее 2007 г., прием гормонотерапии (ТАМ или ИА) в рекомендуемых дозах. Критерии исключения: тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые формы нарушения сознания, наличие беременности и периода лактации. Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 21.0. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст $61,86 \pm 12,77$ лет, средняя длительность заболевания (на 08.08.2017) – $28,19 \pm 20,23$ месяцев, средняя длительность приема тамоксифена (на 08.08.2017) – $20,20 \pm 18,15$ месяцев. Тамоксифен был назначен 64 женщинам – 54,70%, ингибиторы ароматазы – 50 женщинам (42,74%), данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 3 женщин (2,56%). Далее была проанализирована частота развития ГППЭ у женщин при приеме ТАМ,

а также изучены предполагаемые факторы риска. В группу пациентов, принимающих тамоксифен, вошли 64 женщины, что составило 54,70% от общего количества женщин, участвующих в исследовании.

ТАМ может активизировать развитие уже имеющихся, но не диагностированных ГППЭ. По этой причине все женщины независимо от времени выявления патологии эндометрия были включены в исследование. Менопаузальный статус оказался основным фактором риска в развитии ГППЭ на фоне приема ТАМ. Мы не обладали информацией о менопаузальном статусе пациенток, поэтому за основу были взят средний возраст наступления менопаузы в США – 51 год. В исследуемой группе только 2 женщины (15,38%) находились в пременопаузе (возраст <51 года), 11 женщин (84,62%) – в постменопаузе (возраст ≥ 51 года). В контрольной группе 15 женщин (29,41%) находились в пременопаузе (возраст <51 года), 36 женщин (70,58%) – в постменопаузе (возраст ≥ 51 года). ИМТ: в исследуемой группе был среднее значение ИМТ составило $27,46 \pm 6,36$, в контрольной группе – $29,39 \pm 6,28$. Данный показатель соответствует избыточной массе тела или стадии предожирения. Различие между обеими группами не достоверно. Возможно, это связано с малочисленной выборкой. Длительность терапии: средняя продолжительность терапии ТАМ в исследуемой группе составила $23,1 \pm 16,29$ мес. Средняя продолжительность терапии ТАМ в контрольной группе составила $20 \pm 17,11$ мес. Интересно, что у 38,46% пациенток из группы с ГППЭ с момента постановки диагноза и начала терапии тамоксифеном до выявления патологии эндометрия на УЗИ прошло не более 2 лет.

Заключение. Тамоксифен назначают на 11,96% чаще, чем ингибиторы ароматазы; выявлено, что 70,58% пациенток в группе без ГППЭ и 84,62% пациенток в группе с ГППЭ находятся в постменопаузе; средние значения ИМТ в обеих группах оказались сходными и соответствуют избыточной массе тела или стадии предожирения; средняя продолжительность терапии тамоксифеном в исследуемой и контрольной группах также достоверно не различалась.

Рецидивы после радикальных подкожных и кожесохранных мастэктомий с реконструкцией у больных раком молочной железы

Е. А. Рассказова, А. Д. Зикирходжаев, А. Ю. Тукмаков

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва

e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Цель. Оценить рецидивы у больных раком молочной железы (РМЖ), которым выполнены радикальные подкожные и/или кожесохранные мастэктомии с одномоментной реконструкцией.

Материалы и методы. С 2013 по 2017 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена выполнены радикальные подкожные или кожесохранные мастэктомии с различными вариантами реконструкций у 474 больных РМЖ. Реконструкция включала в себя аутопластику, а также экспандеры с последующей заменой на эндопротезы, эндопротезы с или без лоскутов. Средний возраст больных – 43,8 лет. Распределение по стадиям пациенток: 0 ст. – 26 (5,5%), I ст. – 161 (34%), IIА ст. – 136 (28,7%), IIБ ст. – 56 (11,8%), IIIА ст. – 63 (13,3%), IIIБ ст. – 22 (4,6%), III В ст. – 10 (2,1%). НАПХТ выполнена 107 пациенткам, что составило 22,6%. Распределение по биологическим типам РМЖ следующее: люминальный А – 165 (37%), люминальный В – 84 (18,8%), люминальный В нег2 позитивный – 74 (16,6%), тройной негативный – 81 (18,2%), нег2 позитивный – 42 (9,4%).

Результаты. Сроки возникновения рецидивов составили от 0,8 до 3,5 лет. В 1 случае местный рецидив диагностирован одновременно с отдаленными метастазами. Всего у 6 больных диагностирован рецидив, при этом в 2 случаях – локальный и в 4 случаях – регионарный рецидив (метастазы в подключичных лимфатических узлах). Лечение рецидивов РМЖ было следующим: в двух случаях проведены курсы полихимиотерапии, в трех выполнены операции – иссечение рецидива в молочной железе (2) и подключичная лимфаденэктомия (1), в 1 случае – лучевая терапия. Несмотря на наличие повторной операции, сохранение реконструированной молочной железы после рецидива РМЖ несомненно повышает качество жизни пациенток даже после рецидива.

У всех пациенток после удаления рецидива не выявлено повторного рецидива. Метастазы диагностированы у 17 (3,6%) пациенток. Общая 2-летняя выживаемость составила 98,5%. В 9,1% рецидивы были диагностированы при III стадии РМЖ, наименьший процент рецидива – 0,7% при IIА стадии. При люминальном типе А и тройном негативном рецидив диагностирован в 1,2%, при люминальном В – в 0,6%, при люминальном В Her2 позитивном – в 4,1%. Наибольший процент отдаленного метастазирования – 20% при IIIB стадии, но число IIIB стадии, включенное в исследование, составило 10, а наименьший процент при I стадии – 1%.

Заключение. Лечение рецидивов РМЖ было комплексным, обязательно повторное иммуногистохимическое исследование рецидивов, для выбора лекарственной терапии. У всех пациенток была сохранена молочная железа в случае хирургического лечения рецидива, что улучшает качество жизни пациенток.

РАК ЛЕГКОГО

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого

Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, М.М. Давыдов, Т.Н. Борисова, К.К. Лактионов, М.С. Ардзинба

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: mndadya@gmail.com

Цель. Оптимизация оценки эффективности лечения больных местнораспространенным и метастатическим НМРЛ за счет внедрения рациональной комплексной методики с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Материалы и методы. В настоящее проспективное исследование, выполненное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с 2015 по 2017 г., включены результаты оценки эффективности лечения 63 больных НМРЛ. В первую группу включено 33 (52,4%) пациента с метастатическим НМРЛ и с местнораспространенным процессом, которым не представлялось возможным выполнение химиолучевой терапии. Этим пациентам проведено 4 курса ХТ. Вторую группу составили 30 (47,6%) больных с местно-распространенным процессом, которым проведена ХЛТ. Всем пациентам в одинаковые сроки проводились ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ – для оценки эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Результаты. После первого курса ХТ по критериям RECIST 1.1

у 96,8% пациентов отмечалась стабилизация опухолевого процесса, при этом по критериям PERCIST 1.0 у 54% пациентов зафиксирован частичный метаболический ответ. Критерии PERCIST 1.0 оказались чувствительнее в ранней оценке эффективности лечения ($p < 0,01$). На втором этапе лечения 33 (52,4%) пациентам из 63 была продолжена ХТ в том же режиме. У 78,9% пациентов с частичным ответом и прогрессированием заболевания результат лечения после 4 курса ХТ по критериям RECIST 1.1 соответствовал таковому по критериям PERCIST 1.0 после первого курса ($r = 0,853$). Группа пациентов, получавших ХЛТ, представлена 30 (47,6%) больными. По критериям RECIST 1.1 после окончания ХЛТ у 16,7% пациентов сохранялась стабилизация заболевания, у 66,7% достигнут частичный ответ, у 13,3% – полный ответ, у одного пациента (3,3%) отмечено прогрессирование. По критериям PERCIST 1.0 после окончания лечения у большинства пациентов достигнут частичный метаболический ответ (63,4%) и полный метаболический ответ (33,3%). У одного пациента – метаболическое прогрессирование (3,3%). С тенденцией к достоверности ($p = 0,1$) отмечается большая чувствительность критериев PERCIST 1.0 в выявлении полного ответа на терапию.

Заключение. ПЭТ/КТ является чувствительным методом в оценке раннего ответа опухоли на терапию и позволяет прогнозировать ее результаты уже после первого курса лекарственного лечения (на основании критериев PERCIST 1.0). Критерии PERCIST 1.0 обладают большей чувствительностью, чем RECIST 1.1, в выявлении полного ответа опухоли на лечение, а также прогрессирования процесса. Таким образом, применение критериев PERCIST 1.0 позволяет оптимизировать оценку эффективности лечения больных местно-распространенным и диссеминированным НМРЛ.

Торакоскопические пневмонэктомии при немелкоклеточном раке легкого. Первые результаты

А.С. Аллахвердян, А.Н. Анипченко, В.В. Егоров

Место работы: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

e-mail: allakhverdyan@rambler.ru

Цель. Сравнительный анализ возможностей и целесообразности выполнения пневмонэктомий при раке легкого видеоторакоскопическим доступом.

Материалы и методы. В 2015–2017 гг. было выполнено 42 пневмонэктомии видеоторакоскопическим доступом при немелкоклеточном раке легкого. Для создания доступа вводили 3 торакопорта и выполняли минидоступ 5–6 см в 4–5 межреберье по переднеаксиллярной линии. В 9 случаях была выполнена резекция перикарда, в 1 случае резекция адвентиция аорты, в 1 – резекция верхней полой вены по устью в. azugos. Во всех случаях выполнялась широкая медиастинальная лимфодиссекция. Мобилизация больных происходила в первые сутки после операции.

Результаты. При торакоскопическом доступе резекция R0 была выполнена 38 (97,4%) больным, R1-1 (2,6%). При «открытом», торакотомном, доступе резекция R0 была выполнена 26 (92,9%) больным, R1-2 (7,1%). Разница статистически не достоверна ($p > 0,05$). Во всех случаях выполнялась широкая медиастинальная лимфодиссекция. После операций, выполненных торакоскопическим доступом, морфологически, в среднем, было исследовано $25,3 \pm 3,1$ лимфа-

тических узлов, после «открытых» – $21,7 \pm 5,1$ лимфатических узла ($p > 0,05$).

Послеоперационные осложнения были отмечены всего у трех больных: пневмония единственного легкого, токсический гепатит и нагноение минидоступа. Средняя продолжительность операции составила 159 ± 5 мин. В 100% случаев экстубация в операционной. Средняя продолжительность нахождения в реанимации составила 17 ± 1 ч. Средний послеоперационный койко-день составил 8 суток.

Заключение. Торакоскопический доступ не ограничивает возможности выполнения расширенных и комбинированных пневмонэктомий при раке легкого. Отсутствие возможности мануальной ревизии можно компенсировать тщательным предоперационным обследованием с использованием современных методов визуализации (РКТ, МСКТ, ПЭТ-КТ), в том числе с трехмерной реконструкцией. Преимущества выполнения пневмонэктомии торакоскопическим доступом при раке легкого очевидны: четкость визуализации, хороший контроль гемостаза, удобство прецизионной мобилизации, ранняя активизация больных в послеоперационном периоде, сокращение сроков стационарного лечения.

Персонализированный подход к назначению химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого

А. М. Певзнер

Место работы: ТНИМЦ НИИ Онкологии, Томск
e-mail: alin.pevzner@gmail.com

Цель. Улучшение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с использованием персонализированной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 больных немелкоклеточным раком легкого с морфологически верифицированным диагнозом IIA–IIIB стадии, центральной или периферической локализации, в возрасте 41–74 лет. Больные в неоадьювантном режиме получали 2 курса химиотерапии. После пациентам проводилась операция в объеме пневмонэктомии или лобэктомии. Далее адьювантная химиотерапия (АХТ). Для исследования были использованы биопсийные образцы опухоли и нормальной ткани (~ 5 – 7 мм³) взятые до лечения, а также операционные после НХТ (~ 30 мм³). РНК и ДНК выделяли из парных биопсийных и операционных образцов. Концентрацию и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA).

Целостность РНК и ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Уровень экспрессии генов химиочувствительности BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2 α , TUBB3 и TYMS оценивали при помощи RT-qPCR. Относительная экспрессия была оценена с помощью метода Pfaffl. В качестве гена-рефери использовали ген GAPDH. Для оценки хромосомных aberrаций генов использовалась система цифровой капельной ПЦР (ddPCR QX200, Bio-Rad, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Для 31 пациента было проведено назначение персонализированной схемы АХТ. У 16 больных (51,6%) схема – гемцитабин/карбоплатин, в 3 случаях (9,7%) – паклитаксел/карбоплатин и в 2 случаях (6,5%) – доксорубин/карбоплатин. У 10 пациентов (32,3%) химиотерапия была проведена по схеме винорелбин/карбоплатин. В результате

назначения персонализированной схемы АХТ, основанный на определении экспрессии генов химиочувствительности, позволил статистически значимо увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных – 80,6% по сравнению с контролем – 51,7% (OR=2,562; 95% ДИ 1,089–6,027); Log-rank test $\chi^2=4,196$, $p=0,041$. Далее на основании полученных данных, была предпринята попытка персонализированного назначения НХТ. У 4 (44%) больных назначена схема НХТ паклитаксел/карбоплатин, и по одному пациенту (11%) по схемам: гемцитабин/карбоплатин, паклитаксел/доксорубин, гемцитабин/доцетаксел, доксорубин/доцетаксел, доцетаксел. В результате общая эффективность неоадьювантной химиотерапии составила 44,4% (частичная регрессия), стабилизация – 22,2% случаев, для остальных больных оценка эффекта продолжается.

Заключение. Таким образом, применение персонализированного подхода к назначению НХТ больным НМРЛ, на основании оценки экспрессии и копийности генов химиочувствительности позволяет увеличить эффективность лечения, повысить показатели выживаемости, и в перспективе эффективность НХТ.

Фотодинамическая терапия больных со стенозирующим центральным раком легкого

Р. Р. Гатъятов¹, А. В. Важенин¹, Х. Я. Гюлов¹, С. В. Яйцев^{1, 2}, А. А. Лукин¹, К. И. Кулаев¹, Е. О. Манцырев¹, М. Н. Миронченко¹, Я. А. Гнатюк¹, С. Н. Тимофеев¹, Е. С. Колосова¹, Е. Д. Печерица¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; ²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
e-mail: gat_rud@mail.ru

Цель. Оценить эффективность фотодинамической терапии в лечении стенозирующего центрального рака легкого.

Материалы и методы. В отделение торакальной онкологии ЧОКЦОиЯМ с 2009 по 2014 г. проведен анализ результатов терапии 122 пациентов с центральным стенозирующим раком легкого. ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотолон», «Радахлорин») в дозе 1,4–2,1 мг/кг массы тела. Облучение проводили лазерными терапевтическими установками «Лахта-милон» и «Латус» длиной волны 662 нм. Мощность подаваемой дозы составляла 0,8–1,5 Вт., плотность энергии лазерного излучения 200–300 Дж/см². Облучение проводилось путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода диаметром 400 или 600 мкм или световода с микролинзой на конце через биопсийный канал эндоскопа.

Результаты. Эффективность процедуры фотодинамической терапии оценивали по следующим критериям: 1) динамика жалоб: уменьшение одышки, кашля, кровохарканья; 2) эндоскопическая картина; 3) рентгенологическая картина; 4) показатели спирометрии. Контрольные исследования проводились через 4–5 недель после ФДТ. Уменьшение одышки отметили 82 пациента, исчезновение – 1, отсутствие эффекта – 12, усиление – 4; уменьшение кашля – 81 пациент, у 5 – кашель прекратился, у 16 – без эффекта, у 4 – усилился. Кровохарканье уменьшилось у 12 пациентов, у 1 – без эффекта, у 1 – усиление. ($p < 0,0001$). Положительная рентгенологическая и эндоскопическая картина в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 88 (72,1%) пациентов ($p < 0,0001$). У 34 (27,9%) пациентов изме-

нений при рентгенологическом контроле не выявлено либо выявлена отрицательная динамика. Прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,4%, ОФВ1-18,4%, при этом уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1 зарегистрированное у 30,3% исследуемых составили 14% и 12,5% соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при паллиативном лечении злокачественных стенозирующих опухолей бронхов. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной паллиативной эффективностью, безопасен.

Многолетний опыт применения эндоскопического ультразвука периферических новообразований легких (EBUS)

К. И. Кулаев, А. В. Важенин, К. С. Зуйков, И. М. Юсупов, И. А. Попова

Место работы: ГБУЗ «Челябинский Областной Центр Онкологии и Ядерной Медицины» Челябинск; ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Челябинск;

e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Цель. Оценить эффективность метода ультразвуковой бронхоскопии в диагностике периферических новообразований легкого.

Материалы и методы. С 2009 по 2017 г. в Челябинском областном онкологическом центре в практической работе активно используется радиальные ультразвуковые 20 МГц зонды. Всего выполнено 3181 бронхоскопий с использованием эндобронхиального ультразвукового исследования. Данное исследование включает в себя анализ материалов 2195 пациентов с новообразованиями легких. Среди них мужчин было 1539 (71,2%) и 656 (29,8%) – женщин, средний возраст пациентов составил $66 \pm 10,4$ лет.

Результаты. Ультразвуковое исследование легких проводилось как дополнение диагностической бронхоскопии при отсутствии субстрата. Из 2195 обследованных больных ультразвуковая визуализация новообразований достигнута у 1271 пациента (57,9%). У 924 пациентов (42,1%) новообразование не было обнаружено при ультразвуковом сканировании легкого. Из 1271 пациента с выявленными опухолями биопсия выполнена у 1224 (94,5%) пациентов. У 71 (5,5%) пациентов биопсия технически была не выполнима из-за парабронхиального расположения опухоли либо из-за инвазии новообразования в стенку сосуда. Злокачественный процесс был верифицирован у 759 пациентов или в 59,7% наблюдений. Подозрение на злокачественное новообразование было у 73 пациентов (5,7%). У 46 больных (0,8%) был верифицирован доброкачественный процесс. Характер опухолевого процесса не был установлен у 346 пациентов (27,2%), данным пациентам в последующем были выполнены более инвазивные процедуры. Самой частой гистологической формой опухоли была плоскоклеточная карцинома, диагностированная у 278 больных, или в 36,6% наблюдений. Второй по частоте была аденокарцинома легкого, которая выявлена у 191 больных, или в 25,1% случаев.

У 152 пациентов был диагностирован мелкоклеточный рак, что составило 20% от общего числа наблюдений. Нейроэндокринный рак диагностирован у 77 пациентов, или в 10,1% наблюдений. Другие формы злокачественных новообразований легкого были верифицированы у 61 пациента, что составило 8% от всех форм карцином. Проведен также анализ эффективности применяемого нами комплекса методов обследования больных в зависимости от размеров новоо-

бразования. Самый низкий процент успешной верификации новообразований зарегистрирован при опухолевых узлах до 1,0 см в диаметре, диагноз установлен у 7, что составило 0,9%. В группе больных с размерами новообразований от 1,1 до 2,0 см в диаметре злокачественное новообразование было верифицировано у 37 пациентов, что составляет 4,8% от всех диагностированных новообразований. От 2,1 до 3,0 диагноз верифицирован у 121 пациента, что составляет 15,9%. От 3,1 до 4,0 – у 201 пациента, или в 26,4% случаев.

Самой многочисленной группой были пациенты с размером новообразования более 4,1 см в диаметре, опухолевый процесс был установлен у 367 пациентов, или в 48,3% случаев. С ателектазом доли диагноз злокачественного новообразования был верифицирован у 25 пациентов, что составляет 3,4%. Основываясь на полученных данных видно, что наиболее сложные для диагностики новообразования до 2,0 см в диаметре, в сумме процент верификации не превышает 6%. Данная цифра значительно возрастает при размере новообразования от 2,1 см в диаметре и составляет от 16%. Осложнения возникли у 187 пациентов из 1271. У трех пациентов был диагностирован пневмоторакс, что составило 0,2% от всех биопсий легкого, данным пациентам потребовалось дренирование грудной полости, разрешилось консервативно. У 184 (14,4%) пациентов после биопсии опухоли возникло капиллярное кровотечение, которое у всех успешно ликвидировано эндоскопическим гемостазом. Летальных исходов не было.

Заключение. Перед бронхоскопией всем пациентам необходимо выполнять рентгенологическое исследование и компьютерную томографию легких. Дополнение бронхоскопии ультразвуковым обследованием легких с помощью ультразвуковых зондов считаем целесообразным, когда размеры новообразования в легком более 2,0 см в диаметре. Применение ультразвуковых зондов с целью забора материала для гистологического исследования является высокоинформативным методом и в 60% проценте случаев позволяет верифицировать процесс на амбулаторном этапе. При бронхоскопии с использованием ультразвуковых зондов тяжелые осложнения были зарегистрированы у 3 пациентов, или в 0,2% случаев.

Иммуноцитохимическое исследование материала, полученного при ультразвуковом исследовании легкого, с применением тонкоигольной аспирационной биопсии (EBUS-FNA)

К. И. Кулаев, А. В. Важенин, А. А. Лукин, А. Б. Семенова, К. С. Зуйков, И. М. Юсупов

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Цель. Оценить эффективность иммуноцитохимического исследования материала, полученного при тонкоигольной аспирационной трансбронхиальной биопсии в диагностике новообразований легких и средостения.

Материалы и методы. С 2009 по 2017 г. в условиях эндоскопического отделения ЧОКОД (с июня 2017 г. – ЧОКЦОиЯМ) у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование легких или средостения было проведено 126 ультразвуковых эндоскопических исследований с прицельной тонкоигольной аспирационной биопсией новообразования (EBUS-FNA) и иммуноцитохимическим исследованием материала с применением жидкостного иммуноцитохимического

метода. Были проанализированы результаты морфологической верификации новообразований.

Результаты. У 74 из 126 пациентов (59%) был диагностирован злокачественный процесс. У 29 из 74 (39%) пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак легкого. У 20 из 74 (27%) пациентов – аденокарцинома, у 14 (19%) – мелкоклеточный рак, у 9 (12%) – немелкоклеточный рак. У 2 пациентов из 74 (3%) новообразование в легком верифицировано как метастатическое поражение. У 52 (51%) пациентов после проведения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии верификация процесса не была получена, этим пациентам потребовались более инвазивные методы диагностики: диагностическая торакотомия (миниторакотомия) с атипичной резекцией легкого, видеоторакоскопия или трансторакальная пункция. Время проведения исследования колебалось от 20 до 40 мин., в среднем составляя 30 мин. Время проведения исследования и вероятность верификации зависели от размера патологического очага в легком, его локализации, плотности и консистенции, удаленности от стенки бронха, объема предварительных обследований, поведения пациента и опыта врача-эндоскописта. Состояние пациентов во время проведения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии контролировалось и оставалось удовлетворительным. После выполнения исследования не было выявлено осложнений, вызванных вмешательством.

Заключение. Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия является малотравматичным вмешательством. Применение иммуноцитохимического исследования при трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии обладает высокой информативностью. Верификация злокачественного процесса достигает 59%. Осложнений, вызванных вмешательством, у пациентов не наблюдалось. Таким образом, трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия при достаточном уровне квалификации врача-эндоскописта и достаточной оснащенности медицинских учреждений, является простой и рутинной методикой исследования, заменяющей более инвазивные и травматичные диагностические методики, что является особенно актуальным при невозможности выполнить пациенту хирургические виды вмешательств вследствие сопутствующей патологии, возраста или проведенных ранее операций на органах грудной клетки.

Применение метода эндосонографии в диагностике метастатического поражения легких

К. С. Зуйков, А. В. Важенин, К. И. Кулаев, И. М. Юсупов

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Челябинск

e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Цель. Оценить эффективность метода ультразвуковой бронхоскопии в диагностике метастатического поражения легких.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ» в период с 2009 по 2017 г. методом ультразвуковой бронхоскопии с применением ультразвукового минизонда (частота сканирования 20 МГц) были осмотрены 274 пациента с подозрением на метастатическое поражение легкого. В группу исследования включены 82 пациента, у которых была получена верификация диагноза. Исследование проводилось в 94% случаев (77 человек) на амбулаторном этапе обследования в кабинете бронхоскопии под местной анестезией. Группа отобранных пациентов состояла из 45 женщин и 37 мужчин в возрасте от 33 до 85 лет, средний возраст составил 66,5±5 лет.

Результаты. В 69,5% случаев (57 человек) при проведении ультразвуковой бронхоскопии получена гистологическая верификация опухолевого процесса в легком. У 6 пациентов после получения гистологического заключения было выполнено хирургическое удаление патологического очага легкого. При этом в 100% случаев произошло совпадение гистологических заключений. Оставшимся 25 (30,5%) пациентам в отобранной группе, ввиду отсутствия верификации патологического очага в легком при ультразвуковой бронхоскопии, выполнены инвазивные методы исследования – диагностическая торакотомия (миниторакотомия) с атипичной резекцией легкого, видеоторакоскопия или трансторакальная пункция. Из 11 пациентов направленных на исследование с подозрением на метастатическое поражение легкого без выявленного первичного очага ультразвуковая бронхоскопия с биопсией в 7 случаях позволила определить орган-мишень. Время проведения исследования колебалось от 15 до 25 мин., в среднем составляя 20 мин. Время проведения исследования и вероятность верификации зависели от размера патологического очага в легком, его локализации (доля, сегмент, удаленность опухоли от корня легкого), положения ультразвукового минизонда в опухоли (в центре или на периферии опухоли), объема предварительных обследований и применения вспомогательных методик, таких как использование тубуса-проводника, поведения пациента и опыта врача-эндоскописта. Осложнения в виде кровотечения из просвета пораженного сегмента развились в данной группе у 5 пациентов и были купированы в ходе проведения исследования. В период после проведения исследования кровотечений, как и других возможных осложнений, не наблюдалось.

Заключение. 1. Метод ультразвуковой бронхоскопии в 69,5% случаев позволил получить гистологическую верификацию из патологического очага в легком у пациентов с подозрением на метастатическое поражение. При этом в случае метастатического поражения легкого без выявленного первичного очага в 63,6% случаев был определен орган-мишень. 2. Имея небольшое количество осложнений, аналогично с диагностической бронхоскопией, при относительно небольшом увеличении времени проведения исследования ультразвуковая бронхоскопия является достаточно простой и, со временем, рутинной методикой исследования заменяющей более инвазивные и травматичные диагностические методики. Последнее стоит особо подчеркнуть при невозможности выполнить пациенту хирургические виды вмешательств ввиду выраженной сопутствующей патологии, возраста или проведенных ранее операций на органах грудной клетки. 3. В случае выявления патологического очага и возможности взятия биопсии ультразвуковая бронхоскопия дает возможность выставить окончательный диагноз при метастатическом поражении легкого с определением дальнейшей диагностической и/или лечебной тактики еще на амбулаторном этапе обследования пациента, что дополнительно имеет большое экономическое и социальное значение для клиники и пациента.

Изменение копийности генов в опухолевых клетках и вДНК у больных раком легкого

Д. С. Кутилин, Н. А. Петрусенко, Т. Г. Айрапетова

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону

e-mail: k.denees@yandex.ru

Цель. Проблема ранней диагностики опухолей легкого в настоящее время остается не решенной, а изученные моле-

кулярные маркеры не обладают необходимой чувствительностью и специфичностью. В связи с этим целью исследования стало изучение изменения копийности генетических локусов (CNV) в опухолевых клетках легкого и во вДНК крови у больных раком легкого для выявления потенциальных молекулярных маркеров, пригодных для диагностики и прогнозирования развития данного заболевания.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили срезы тканей из FFPE-блоков 90 пациентов, внеклеточная ДНК (вДНК) 70 пациентов (гистологически подтвержден диагноз рак легкого) и 30 условно здоровых доноров. Для выделения опухолевых и нормальных клеток легкого использовалась лазерная микродиссекция с бесконтактным захватом (Palm MicroBeam, Carl Zeiss). Из клеток и плазмы крови фенол-хлороформным методом проведена экстракция ДНК. Определение CNV 35 генов (BAX, BCL2, C-FLAR, P53, MDM2, BFAR, SEMA3B, RASSF1A, CASP9, CASP3, CASP8, SOX2, OCT4, NANOG, PIK3 и MKI67, HV2, HIF1A1, XRCC1, MMP1, TERT, CTNNB1, VEGFA, KRAS, EGFR, GRB2, SOS1, MAPK1, STAT1, BRAF, FTO, miR3678 и референсных локусов ACTB, B2M, GAPDH) проводили методом Real-Time qPCR. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. Обнаружено увеличение копийности GRB2, SOS1, MAPK1, STAT1 и BRAF в опухолевых клетках и вДНК, наиболее сильно выраженное при плоскоклеточном раке легкого (до 4,5 раз) и у больных аденокарциномой легкого без метастазов (до 3,0 раз). Обнаружено снижение копийности BAX в 1,5 раза ($p < 0,05$) (в опухолевых клетках), P53 (в опухолевых клетках и вДНК у пациентов с метастазами) в 4,6 и 4,4 раза ($p < 0,005$) соответственно, CASP3 в 2 раза ($p < 0,05$) (в опухолевых клетках), увеличение копийности SOX2 (в опухолевых клетках и вДНК) в 2,5 и 3,6 раза ($p < 0,005$) соответственно и BCL2 (в опухолевых клетках) в 1,5 раза ($p < 0,05$). Копийность miR3678 понижена у пациентов с аденокарциномой с метастазами в 3 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с плоскоклеточным раком и пациентов с аденокарциномой без метастазов копийность miR3678 повышена в 2 раза ($p < 0,05$). Во вДНК и опухолевых клетках легкого обнаружено снижение количества копий HV2 (гипервариабельный участок D-петли мтДНК) в 14 раз ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные данные об изменении копийности генов, ответственных за регуляцию апоптоза (BAX, P53, CASP3, BCL2), пролиферацию (SOX2), окислительное фосфорилирование (HV2), функционирование сигнального пути EGFR (GRB2, SOS1, MAPK1, STAT1 и BRAF) и изменении копийности miR3678 в опухолевых клетках легкого и вДНК позволили выявить новые молекулярные маркеры для прогнозирования вероятности метастазирования (miR3678, P53) и улучшения ранней диагностики рака легкого (HV2). Обнаруженное увеличение копийности генов сигнального пути EGFR может иметь важное значение в резистентности опухолей легкого к таргетной терапии. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-34-00267 мол_а.

Промежуточный анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности мутаций EGFR у российских пациентов, страдающих распространенным НМРЛ (ORTUS). Данные о корреляции между распространенностью мутаций в гене EGFR в цитологических образцах и плазме

К.К. Лактионов, И.А. Демидова, А.Г. Агеев, В.В. Бредер, П.А. Григорьев, М.Г. Гордиев, Л.И. Гурина, А.Ю. Дидрих, Е.А. Иванова,

Е.Н. Имянитов, Т.В. Кекеева, Н.А. Кириллова, Н.В. Коваленко, В.В. Козлов, О.В. Миронов, М.Н. Миронченко, Н.Э. Мусаева, К.Д. Пеньков, В.В. Поддубный, Д.М. Пономаренко, В.В. Приходько, Ю.А. Рагулин, М.С. Рамазанова, Д.Д. Сакаева, Е.П. Соловьева, Г.Б. Стаценко, А.В. Тарасова, А.А. Филиппов, М.Л. Филипенко, В.А. Хайленко, Л.П. Шевелева, В.В. Карасева

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Московская городская онкологическая больница №62, Москва; Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул; Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск; Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань; Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток; Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург; Краевой клинический центр онкологии, Хабаровск; НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; Томский областной онкологический диспансер, Томск; Областной клинический онкологический диспансер №1, Волгоград; Новосибирский областной онкологический диспансер, Новосибирск; Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, Тамбов; Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск; Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, Красноярск; Евромедсервис, Пушкин; Московский областной онкологический диспансер, Балашиха; Областной онкологический диспансер, Иркутск; Сахалинский областной онкологический диспансер, Южно-Сахалинск; МРНЦ МЗ РФ, Обнинск; Кировский областной клинический онкологический диспансер, Киров; Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа; Областной клинический онкологический диспансер, Архангельск; БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара; Городская клиническая больница №1, Новосибирск; Лаборатория молекулярной диагностики, Новосибирск; РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; АстраЗенека Россия, Москва
e-mail: dema-80@yandex.ru, efimochkinak@gmail.com

Цель. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) по-прежнему является самой частой причиной смерти от рака во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Не менее 50 тыс. человек ежегодно заболевают в РФ (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2017). Примерно 70% опухолей легкого диагностируются и классифицируются по стадиям на основании небольших биопсий, цитологических образцов, или образцов, полученных при хирургическом вмешательстве.

Таким образом, почти для 30% больных молекулярно-генетическое тестирование опухоли для определения мутационного статуса опухоли, в том числе мутации в гене эпидермального фактора роста (EGFR) является невозможным. (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2017). В России распространенность мутаций EGFR хорошо известна по данным анализов, выполненных в парафиновых и цитологических образцах опухолевой ткани, – около 10,1% среди пациентов НМРЛ и 19,2% среди пациентов с подтипом аденокарцинома (Тюляндин С.А., 2015). К сожалению, существует очень мало данных о корреляции между распространенностью мутаций EGFR в цитологических образцах и плазме крови (так называемой «жидкой биопсией»), о профиле мутаций EGFR в момент прогрессирования.

Данное исследование позволит не только оценить распространенность и типы мутаций EGFR в цитологических

образцах и циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) у нелеченных больных распространенным НМРЛ до начала лечения и в момент прогрессирования, но и получить информацию, необходимую для лучшего понимания особенностей EGFRm-ассоциированного НМРЛ (эпидемиология, клиническое течение) у российских пациентов.

Материалы и методы. Исследование ORTUS – многоцентровое неинтервенционное проспективное исследование с целью определения распространенности мутаций EGFR у нелеченных российских больных с цитологически верифицированным распространенным НМРЛ. Регистрационный номер исследования: NCT02321046. К настоящему моменту в исследование включены 426 пациентов с IIIB и IV стадиями заболевания. Для промежуточного анализа были взяты 214 больных, прошедших полное обследование и исследование как цитологических препаратов, так и цодНК. Средний возраст больных составил 62,6 лет (32–86, SD 9,47), наблюдалось некоторое преимущество мужчин над женщинами (58,4 vs 41,6%). Количество некурящих преобладало (46,3%) над курящими и бывшими курильщиками (36 и 17,8% соответственно). Большинство больных принадлежало к европеоидной расе (99,1%) и славянской этнической группе (98,6%). Практически всем пациентам (95,7%) был установлен гистологический диагноз аденокарциномы. У 81% пациентов была диагностирована IV стадия заболевания, в 84,1% случаев болезнь сопровождалась характерной симптоматикой (астенией, потерей веса и респираторными расстройствами). Средний срок течения болезни составил 18,7 месяцев.

Цитологические препараты изготавливались в участвующих центрах по принятой методике и окрашивались красителями на основе мелового спирта, просматривались цитологами и присылались в тех случаях, когда в них определялось достаточное количество опухолевых клеток (не менее 200). Далее, в центральных лабораториях проводилось выделение ДНК с использованием наборов для выделения Qiagen DNA extraction kit для цитологии или Roche Cobas для гистологических препаратов. Периферическая кровь забиралась в количестве 10 мл в специальные пробирки со стабилизирующим раствором, после чего отправлялась в центральные лаборатории. Там из крови выделялась цодНК с использованием набора для выделения Qiagen Circulating Nucleic Acid Kit согласно инструкции производителя. Определение мутаций в гене EGFR проводилось с помощью THERASCREEN RGQ EGFR PCR Kit для цитологических препаратов и RGQ Plasma EGFR PCR kit для цодНК (Qiagen).

Результаты. Как и ожидалось, наименьшее количество мутаций EGFR определялось у курящих пациентов (3,9%), несколько большее количество мутаций отмечалось у бывших курильщиков (5,3%). Наибольшее количество мутаций было определено у некурящих больных (33,3%). В целом во всей группе по результатам исследования цитологических препаратов мутации в гене EGFR выявлялись в 17,8% случаев, в цодНК – в 10,3% случаев. Чувствительность молекулярно-генетического анализа плазмы составила 42,1%, специфичность – 97,1%. Мы попытались выделить факторы, ассоциированные с высокой степенью выявляемости мутаций по цодНК у больных НМРЛ. Были выбраны пациенты с выраженной симптоматикой, характерной для болезни (от 1 и до 5 специфических для болезни симптомов) и больные с высокой опухолевой массой (M1a, M1b).

Оказалось, что пациенты без выраженных симптомов болезни и больные, имеющие данные симптомы, показывают одинаковую конкордантность между выявлением мута-

ций в цитологических препаратах и цодНК (60 и 56% соответственно). Тем временем у больных без метастазов МО мутации в цодНК не выявлялись ни в одном случае (в цитологии – 13%), а у пациентов с M1a M1b конкордантность очень высока и составляет около 85%.

Заключение. Полученные данные подтверждают высокую валидность использования цитологических препаратов для проведения молекулярно-генетических исследований при НМРЛ и доказывают важность такого фактора, как высокая опухолевая масса для успешного исследования мутаций в цодНК.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Опыт применения препарата афлиберцепт в реальной клинической практике в России (фокус на нежелательные явления)

В.Л. Чубенко, М.Ю. Федянин, Е.В. Артамонова, А.В. Белоголов, С.А. Белухин, А.В. Беляева, Л.В. Болотина, Л.Ю. Владимирова, А.С. Жабина, Л.А. Загорская, А.К. Иванова, Ф.Г. Иванова, Е.В. Карабина, Г.И. Косарь, Е.А. Кузнецова, Е.С. Кузьмина, А.А. Мещеряков, А.А. Мищенко, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко, Л.А. Мукова, Х.С. Мусаева, Г.З. Мухометишина, О.В. Некрасова, О.Ю. Новикова, Е.Г. Овчинникова, Д.А. Оксирко, Р.В. Орлова, И.Л. Попова, И.А. Покатаев, К.В. Ральченко, И.Ю. Страдаева, С.А. Тюляндин, П.С. Феоктистова, Л.В. Халикова, А.И. Хасанова, В.М. Шерстнев, С.П. Эрдниева

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы», Москва; ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Чеченская республика, Грозный; ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровский край; Московский областной онкологический диспансер, Москва; Ростовский научно-исследовательский институт онкологии, Ростов-на-Дону; ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; СПбГБУЗ «ГКОД», ОД №3 г. Москвы, Москва; ГБУ РО «Онкодиспансер», Волгоград; БУ «Сургутская окружная клиническая больница, Сургут; ГБУЗ «ОД» Минздрава КБР, Нальчик; ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток; ОД №5 г. Москвы, Москва; ГБУЗ НО «НОКОД», Нижний Новгород; ГБУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень; ГБУ «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск; ГУЗ «ТООД», Тула; ГКБ №24 г. Москвы, Москва; ГБУЗ «РКОД МЗ РТ», Казань; ГБУЗ «СОКБ», Салехард; БУ «Нижегородский онкологический диспансер», Нижегородская область; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: fedianinmu@mail.ru

Цель. Учитывая, наблюдаемые различия в переносимости афлиберцепта различными популяциями пациентов, было инициировано ретроспективное многоцентровое исследование по оценке токсичности применения афлиберцепта в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI в реальной клинической практике в РФ.

Материалы и методы. К моменту подачи тезисов собраны данные по 104 больным метастатическим раком толстой кишки из 7 клиник. Исследователями были поставлены следующие задачи: оценить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений при применении комбинации FOLFIRI афлиберцепт и изучить клинические факторы, ассоциированные с развитием не гематологической токсичности 3–4 степени.

Применялись методы описательной статистики, перцепсионный анализ с помощью пакета программ SPSS Statistica v. 22. К ноябрю 2018 г. ожидаются дополнительные данные еще из 5 клиник РФ, ожидаемое суммарное число больных – 160 (на них будет проведен финальный статистический анализ). В тезисах представлены результаты лечения 104 пациентов.

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 56 лет, мутация в гене KRAS выявлена у 34% больных, все пациенты имели ECOG 0–1, среднее число органов, пораженных метастазами, составило 2 (1–4). Комбинация афлиберцепта с режимом FOLFIRI назначалась чаще во 2 линии (63,6%), но встречались пациенты, получавшие данную терапию в 1 (0,8%) и 3–4 линиях лечения (35,6%). Сопутствующая патология на момент начала терапии афлиберцептом отмечена у 68% больных, чаще в виде заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы (28,8%). Также на момент начала лечения афлиберцептом 41% больных принимали терапию по сопутствующим заболеваниям.

Непосредственная эффективность FOLFIRI афлиберцепт в российской популяции пациентов составила 25%, что соответствует данным исследования VELOUR (19,8%). Частота прекращения терапии афлиберцептом в связи с токсичностью также не отличалась от результатов регистрационного исследования и составила 24,1%. Нежелательные явления были зарегистрированы у 84,6% больных: 1–2 степени – у 75%, 3–4 степени – у 28,8%. Редко регистрировались гематологические нежелательные явления: нейтропения 3–4 степени – у 7,7%, тромбоцитопения 1–2 степени – у 3,8%, анемия 1–2 степени – у 6,7%.

Не гематологическая токсичность была отмечена у 73,1% пациентов: 1–2 степени – у 20,2%, 3–4 степени – у 8,7%. Чаще она была представлена артериальной гипертензией: 1–2 степень – 26,9%, 3–4 степень – 14,4%. Астения 1–2 степени развивалась у 18,3%, 3–4 степени – у 2,9%; тошнота 1–2 степени – у 27,9%, 3–4 степени – 0%; диарея 1–2 степени – у 17,3%, 3–4 степени – у 1%; дисфония 1–2 степени – у 13,5%. По результатам регрессионного анализа, только сопутствующая патология, требующая медикаментозной поддержки, является фактором, развития негематологических осложнений 3–4 степени на терапии афлиберцептом (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,2–8,5, $p=0,02$).

Заключение. Таким образом, в сравнении с данными исследования VELOUR частота развития артериальной гипертензии в российской популяции больных не отличалась, однако в РФ реже регистрируется тошнота, астения, диарея, дисфония. Данные находки, скорее всего, связаны не с особенностями российской популяции пациентов, а особенностью репортирования побочных явлений терапии врачами в реальной клинической практике и/или особенностями менталитета пациентов.

Тем не менее наличие у пациентов сопутствующей патологии, требующей назначения сопроводительной терапии, определяет значимо высокий риск развития у пациентов нежелательных явлений 3–4 степени на терапии FOLFIRI афлиберцепт

Оценка эффективности адъювантной химиотерапии в режиме XELOX у больных неосложненным раком желудка в России

И. С. Стилиди, С. Н. Неред, А. Е. Калинин, О. А. Егенов, О. Россомахина, М. К. Якубов, В. В. Югай

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: main2001@inbox.ru

Цель. Оценить эффективность и переносимость химиотерапии в режиме XELOX у больных раком желудка в российской популяции пациентов

Материалы и методы. В исследование вошли больные аденокарциномой желудка и КЭП II–III типа по Siewert, R0pT1–4pN M0, R0pT3–4pN0M0, с неосложненным течением опухолевого процесса, оперированные в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. В группу исследования вошли 106 больных, пролеченных с 2012 по 2017 г., которым на первом этапе были выполнены операции и в последующем проводились курсы химиотерапии по схеме XELOX.

В группу только хирургического лечения вошли 120 пациентов, лечение которых проводилось с 2007 по 2012 г. Следует отметить, что с 2007 по 2017 г. план обследований, хирургические подходы и частота послеоперационных осложнений существенно не изменились. Больные дополнительно опрашивались на предмет оценки функционального состояния до начала лечения или после операции и на предмет выяснения причин отказа от проведения ХТ.

Результаты. Комбинированное лечение позволило улучшить показатели выживаемости на 12% по сравнению только с хирургическим лечением (50В 64% vs 52% $p=0,13$). Однако, по нашему мнению, из-за меньшей численности наблюдений, чем в азиатских исследованиях, статистически достоверных различий достичь не удалось (НМИЦ – 226, CLASSIC – 1035, ACTS-GC – 1059 больных).

Заключение. Адъювантная химиотерапия по схеме XELOX позволяет улучшить результаты лечения больных раком желудка в российской популяции пациентов.

Особенности мутаций у пациентов с диагнозом рак пищевода

М. В. Агзуллина¹, Р. Ф. Еникеев¹, М. Г. Гордиев^{1, 2}, М. В. Бурмистров⁴, Л. Х. Шигапова³, Е. И. Шагимарданова³, О. А. Гусев³, А. Г. Никитин², Р. Ш. Хасанов⁴, С. А. Орлова⁵

Место работы: ¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ФГАОУ ВО КФУ, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва; ⁴КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Чувашии», Чебоксары

e-mail: alba352007@yandex.ru

Цель. Анализ встречаемости мутации в генах системы репарации ДНК у пациентов с диагнозом рак пищевода для оценки прогноза и эффективности лечения.

Материалы и методы. Было проанализировано 36 пациентов с диагнозом рак пищевода с отягощенным онкологическим анамнезом (основная группа) и без (контрольная группа), наблюдавшиеся в ГБУЗ РКОНД МЗ РТ в 2017–2018 гг.

Критерием включения был диагноз рак пищевода, возраст манифестации (до 70 лет). Далее пациенты были разделены на две группы: основная группа, куда включались пациенты с наследственным анамнезом у родственников 1-й и 2-й линии родства, и контрольная группа с неотягощенной наследственностью у ближайших родственников.

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»). Концентрация ДНК была измерена на спектрофотометре NanoVue Plus («GE Healthcare») и составляла 30–50 нг/мкл. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»). Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритмов BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich. Поиск нуклеотидных вариаций выполнялся с помощью GATK HaplotypeCaller, Samtools, FreeBayes.

Полученные VCF-файлы всех комбинаций алгоритмов выравнивания и поиска вариаций объединялись методом опорных векторов, что увеличивало общие показатели чувствительности и специфичности при выявлении мутаций. Консенсусный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional). Среднее покрытие составило 473х, доля корректно картированных прочтений – 99,6%, доля целевых регионов с покрытием выше 100х – 96,2%. Кастомная панель состояла из следующих генов интереса: TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK4, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, NTHL1, POLE, POLD1/BMPR1A, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, PPM1D, DICER1, PPM1D, RB1, HOXB13, BMPR1A, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC, FANCM, RHBDF2, HRAS, BAP1, EGFRSDHB, SDHC, SDHD, SFTPA1, HER2, SLX4, BAP1, MRE11, FAM175, CtIP, H2AX, RPA, NTHL1 RPS20, BUB1, BUB3, LRP6, STK11, AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, BMPR1A, CTNNA1, FAM175A, MRE11A, NBN, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, RET, TP53BP1, VHL, XRCC2.

Результаты. У 17 (47%) пациентов в обеих группах исследования наблюдались патогенные и предположительно патогенные мутации. В группе с условно-патогенными мутациями были выявлены POLD, ATM, BUB1, CDKN2A, POLE, FANCL, PALB2, XRCC2, MSH2, наблюдавшиеся у 10 (25%) пациентов. Патогенные мутации наблюдались у 7 (22%) пациентов, среди которых были CDK12, RAD51B, BRCA2, MLH1, BRCA1, PALB2/MLH3. При подгрупповом анализе было выявлено, что в основной группе условно-патогенные мутации встречались у 4 (11%) пациентов, у 4 (11%) пациентов встречались патогенные мутации и у 5 (13,8%) пациентов мутаций не было выявлено. В контрольной группе условно-патогенные мутации были выявлены у 5 (13,8%) пациентов, а патогенные мутации были обнаружены у 4 (11%) и у 15 (41,5%) мутации не были выявлены. У 3 пациентов в основной группе были выявлены две мутации – как патогенная, так и условно патогенная.

Заключение. У 12 (33,3%) пациентов выявлялись патогенные или условно-патогенные мутации. В контрольной группе

только 5 (13,8%) пациентов имели патогенные или условно-патогенные мутации. В последующем полученные данные, возможно, найдут применение при персонализированном подходе к терапии. Проведенное исследование показало высокую актуальность изучения наследственного генетического компонента в раке пищевода, и проект будет продолжен на более многочисленной выборке пациентов.

Субтотальные резекции пищевода с эзофагогастропластикой комбинированным лапаро-торакоскопическим доступом (по Льюису) при раке. Первые результаты

А. С. Аллахвердян, А. Н. Анипенко, С. Н. Анипенко

Место работы: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

e-mail: allakhverdyan@rambler.ru

Цель. Анализ непосредственных и ближайших результатов субтотальных резекций пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой комбинированным лапаро-торакоскопическим доступом при раке.

Материалы и методы. В 2015–2016 гг. было выполнено 22 субтотальные резекции пищевода комбинированным лапароскопическим и правосторонним торакоскопическим доступом. В 6 случаях операция выполнялась после предшествовавших абдоминальных вмешательств. Во всех случаях торакоскопический этап завершался формированием «ручного» двухрядного пищеводно-желудочного анастомоза. Лимфодиссекция выполнялась в объеме 2F.

Результаты. Резекция R0 была выполнена у 21 больного. При гистологическом исследовании в среднем исследовалось 37 ± 4 лимфоузла. Послеоперационные осложнения отмечены у 3 больных. Локальная несостоятельность пищеводного анастомоза возникла у 2 больных. У 1 больного заживление свища анастомоза было отмечено в течение 4 недель, после дренирования. Послеоперационная летальность у одного больного. Средняя продолжительность операции составила 8 ч. 42 мин. Средняя продолжительность нахождения в реанимации составила 16 ч. Энтеральное питание после операции начинали на 5 сутки. Средний послеоперационный койко-день у больных без несостоятельности шва анастомоза составил 8 суток. Срок начала послеоперационной химиолучевой терапии в данной группе пациентов составил 24 ± 3 суток после операции, в группе пациентов после традиционной («открытой») операции типа Льюиса – 29 ± 4 суток.

Заключение. Преимущества лапаро-торакоскопических субтотальных резекций пищевода: четкость визуализации, хороший контроль гемостаза, удобство мобилизации желудка и пищевода, ранняя активизация больных в послеоперационном периоде, сокращение сроков стационарного лечения, более раннее начало послеоперационной химиолучевой терапии.

Пути улучшения непосредственных и отделенных результатов лечения аденокарциномы головки поджелудочной железы

Д. М. Кучин, В. Е. Загайнов

Место работы: ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, Нижний Новгород

e-mail: pomc.kuchin@gmail.com

Цель. Улучшить результаты лечения больных с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Материалы и методы. Нами проведен анализ 215 пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция по поводу протоковой аденокарциномы.

Результаты. Проведен анализ влияния на выживаемость расширения объема операции от стандартной до расширенной ГПДР, выявления перинеуральной опухолевой инвазии и наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы. Ни один из факторов не показал значимого влияния на отдаленную выживаемость. Фактором, влияющим на отдаленные результаты, остается лишь выполнение резекции в объеме R0, что позволяет увеличить медиану выживаемости с 11 до 16 мес. При вовлечении в опухолевый процесс магистральных венозных сосудов сокращается общая выживаемость только у пациентов, которых была гистологически доказана истинная сосудистая инвазия по сравнению с группой больных у которых этой инвазии не было (даже если была выполнена резекция сосуда) (10 против 16 мес.). Также отмечена тенденция увеличения сроков отдаленной выживаемости у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой по сравнению с больными, имеющими опухоли умеренной и низкой степени дифференцировки (медиана – 22 против 13 мес.).

Проведение системной химиотерапии в адъювантном режиме достоверно увеличивает медиану выживаемости с 12 до 35 мес. С учетом всех факторов негативного прогноза ретроспективно была выделена группа пациентов, которые не получили курсы химиотерапии, но имели хорошие отдаленные результаты. В эту группу вошли пациенты с высокодифференцированной аденокарциномой головки поджелудочной железы, без истинной сосудистой инвазии. Пятилетняя выживаемость в этой группе пациентов составила 52%.

Заключение. Таким образом, пациенты с аденокарциномой головки поджелудочной железы высокой степени дифференцировки без истинной инвазии магистральных сосудов демонстрируют максимальные сроки общей и безрецидивной выживаемости.

Роль хемокиновых рецепторов в метастазировании рака ободочной кишки

А. К. Иванова, Р. В. Орлова, А. В. Андросова

Место работы: Санкт-Петербургское ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
e-mail: domolink_37327@mail.ru

Цель. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев рака ободочной кишки. Рак ободочной кишки занимает второе место в структуре женской онкологической заболеваемости, уступая лишь раку молочной железы, и третье место в структуре мужской заболеваемости после рака предстательной железы и легкого. Известными прогностическими факторами определяющими раннее метастазирование у больных после радикального лечения являются: глубина опухолевой инвазии (параметр T), статус регионарных лимфоузлов (параметр N), морфологическая дифференцировка опухоли, микроскопическая сосудистая или перинеуральная инвазия, лимфоцитарная инфильтрация, позитивные края резекции, перфорация опухоли, повышение уровня РЭА. Кроме того, в настоящее время другие потенциальные факторы находятся в стадии изучения, такие как p53, k-ras, bcl-2, TGF-альфа, EGF, пролиферативный индекс, анеуплоидность и хемокины.

Хемокины – это суперсемейство малых (8–10 kD) белков, которые играют стержневую роль в регулировании лейкоцитарного движения и экстравазации через люминальную поверхность эндотелиальных клеток в места воспаленных тканей. Была замечена немаловажная роль хемокиновых рецепторов в процессе метастазирования рака ободочной кишки.

Материалы и методы. В работу включено 53 пациента: из них 26 мужчин и 27 женщин в возрасте от 28–76 лет, средний возраст составил $59,41 \pm 8,62$ год, медиана возраста составила 61 год. Все пациенты имели верифицированный диагноз: рак ободочной кишки: рак сигмовидной кишки – 18 пациентов, рак слепой кишки – 6 пациентов, рак селезеночного изгиба ободочной кишки – 6 пациентов, рак поперечно-ободочной кишки – 6 пациентов, рак печеночного изгиба ободочной кишки – 1 пациент, рак нисходящего отдела ободочной кишки – 3 пациента, рак восходящего отдела ободочной кишки – 5 пациентов. Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение. Послеоперационная стадия у всех пациентов была определена, как pT4N0M0. Все пациенты находились под динамическим контролем, и им выполнялись диагностические процедуры согласно стандартам наблюдения пациентов с колоректальным раком в течение 5 лет после хирургического вмешательства. Те пациенты, у которых появились отдаленные метастазы после хирургического лечения в течение 2–3 лет, составили I группу (31 пациент), а группу II составили пациенты, которые наблюдались в течении 5 лет после проведенной операции без выявления у них отдаленных метастазов (22 пациента).

Результаты. Таким образом, была изучена зависимость метастазирования от уровня экспрессии хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани. Первая группа пациентов II стадии с прогрессированием заболевания показала безрецидивную выживаемость в промежутке от 1 до 44 мес. У второй группы пациентов II стадии без прогрессирования заболевания медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута в связи с тем, что все пациенты прожили 60 мес. без развития рецидива.

Заключение. Таким образом, изучение роли хемокинов и их рецепторов в метастазировании рака ободочной кишки является высокоактуальным для определения факторов прогноза с точки зрения основных показателей выживаемости после радикального лечения, планирования рационального противоопухолевого лечения с адъювантной целью.

Оптимизация методики лекарственной терапии больных гастроинтестинальными стромальными опухолями

С. Т. Адлейба, Л. М. Когония, В. С. Мазурин

Место работы: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва
e-mail: bruvs@mail.ru

Цель. Увеличение эффективности проводимой терапии иматинибом у пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО путем индивидуализации режима лекарственной терапии с учетом концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных.

Материалы и методы. Терапия иматинибом проводилась пациентам с морфологически верифицированным диагнозом ГИСО в дозе 400 мг в сутки перорально ежедневно. Исследование концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Пациентам, в крови

которых уровень концентрации активных метаболитов был ниже терапевтического, выполнялась эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг или 800 мг с последующей оценкой эффективности оптимизации методики лекарственной терапии.

Результаты. С сентября 2010 по май 2016 г. исследование было проведено 71 пациенту. Медиана общей выживаемости у больных с локализованными формами заболевания составила 48 мес. при медиане прослеженности 13,0 мес. В этой группе больных средняя продолжительность жизни составила 19,5 мес. Медиана общей выживаемости у больных с генерализованными формами заболевания составила 83,3 мес. при медиане прослеженности 30,7 мес. В этой группе больных средняя продолжительность жизни составила 43,6 мес. Медиана безрецидивной выживаемости у больных с локализованными формами заболевания составила 42 мес. при медиане прослеженности 13 мес. В этой группе больных средний безрецидивный период 15,4 мес. Медиана безрецидивной выживаемости больных с генерализованными формами заболевания составил 79,9 мес. при медиане прослеженности 24 мес. Такая разница показателей продолжительности жизни в этих группах пациентов может объясняться тем, что время наблюдения за пациентами с генерализованными формами ГИСО составляет 8 лет, а за пациентами с локализованными формами заболевания – 5 лет.

Заключение. Использование метода высокочувствительной жидкостной хроматографии с детекцией метода tandemной масс-спектрометрии для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных с ГИСО позволяет повысить эффективность терапии, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов.

Эффективность конверсионного лечения больных диссеминированным раком желудка (ДРЖ)

Е.С. Обаревич, Н.С. Бесова, С.Н. Неред, М.М. Давыдов, М.Д. Будурова, М.П. Никулин, Е.В. Глухов, В.А. Горбунова, И.С. Стилиди

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: obarevich@list.ru

Цель. Согласно международным данным, выживаемость больных ДРЖ варьирует в пределах 6,1–12,4 мес. Возможности хирургического лечения данной категории больных ограничены ввиду распространенности процесса. Тем не менее ряд современных режимов химиотерапии демонстрирует высокую эффективность, приводя к полной регрессии отдаленных метастазов и ставя вопрос о целесообразности проведения хирургического этапа лечения. Целью данного проспективного исследования стало изучение результатов применения конверсионного подхода к лечению больных исходно ДРЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 39 первичных больных ДРЖ в возрасте от 28 до 76 лет (средний – 49,88), из них мужчин – 24, женщин – 15. Пациенты имели следующее количество зон поражения помимо основного очага в желудке: одна зона – 20 человек, две зоны – 13 человек, более трех зон – 6. Наиболее частыми зонами метастазирования были брюшина (n=26) и забрюшинные лимфатические узлы (n=8). Всем пациентам лечение было начато с цикловой полихимиотерапии в объеме 6–9 курсов по одной из следующих схем: 1) mFOLFIRINOX – 19 человек; 2) дуплеты с включением фторпиримидинов в комбинации с оксалиплатином либо иринотеканом – 11 человек; 3) триплетные вариации с доце-

такселом, производными платины и фторпиримидинами – 9 человек. После регрессии отдаленных метастазов на фоне химиотерапии пациентам была выполнена паллиативная операция: гастрэктомия/субтотальная резекция лимфодиссекция D2/D3. Шести больным, имевшим метастатическое поражение яичников, одномоментно – двухсторонняя овариоэктомия.

Результаты. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составили 32,53 и 19,9 мес. соответственно, общая 3-годичная выживаемость – 43,5%. Регрессионный анализ Кокса позволил выделить в качестве независимых прогностических факторов локализацию первичного очага (p=0,049), наличие метастазов в печень (p=0,026), временной интервал от окончания лечения до операции (p=0,05) и радикализм проведенного хирургического вмешательства R0 (p=0,048).

Заключение. У ряда больных исходно диссеминированным РЖ включение хирургического этапа лечения после эффективной химиотерапии позволяет улучшить отдаленные результаты. Необходим дальнейший поиск четких критериев отбора больных для конверсионного лечения.

Факторы локального иммунитета у больных раком пищевода при различном клиническом течении

О.И. Кит, Е.Ю. Златник, А.Л. Базаев, Е.Н. Колесников, В.С. Трифанов, Т.Б. Кацеева, Р.Е. Мягков, Л.В. Харин, Е.С. Бондаренко, Е.И. Золотарева, О.Г. Шульгина

Место работы: ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: bazaev-adlan@mail.ru

Цель. Оценить параметры локального лимфоцитарного микроокружения у больных раком пищевода в зависимости от продолжительности периода до прогрессирования.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 35 пациентов с первично выявленным раком пищевода (29 мужчин и 6 женщин), из них у 6 больных (17%) была выявлена I, у 15 (42,9%) – II и у 14 (40,1%) – III стадия. Всем пациентам было выполнено радикальное оперативное вмешательство. Специальной (системной и локальной) противоопухолевой терапии не проводилось.

При морфологическом исследовании во всех 35 случаях был выявлен плоскоклеточный рак. Объектом изучения была ткань опухоли, перитуморальной зоны (ПЗ – визуально неизмененной ткани, прилежащей к опухоли) и линия резекции (ЛР – ткани, отстоящей от опухоли на 6–8 см проксимально). В гомогенатах тканевых образцов, полученных с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine, на проточном цитометре FACSCantoII (BD) изучали состав цитотоксических лимфоцитов (CD3 CD8), а также содержание Т-регуляторных клеток (CD4 CD25 CD127dim). Результаты выражали в процентах, а Т-regs в процентах от CD3 CD4 клеток. Вычисляли соотношения содержания клеток в исследованных образцах, получали коэффициенты K1 (ПЗ/ОП), K2 (ПЗ/ЛР) и K3 (ЛР/ОП).

Результаты. В течение срока наблюдения 13 больных оставались без прогрессирования, у 22 наблюдалось прогрессирование заболевания, на основании чего больные были разделены на две группы (1-ю и 2-ю соответственно). Результаты определения K1, K2 и K3 у больных этих групп показали, что K1, рассчитанный для Tregs был статистически достоверно выше у больных 2-й группы, чем у больных 1-й группы ($0,64 \pm 0,20$ и $0,15 \pm 0,03$ соответственно, $p < 0,05$).

Сходные различия установлены для K2 ($2,8 \pm 0,43$ и $0,57 \pm 0,12$ соответственно, $p < 0,05$). K3 для Tregs не имел статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия

раннего прогрессирования заболевания, однако различия были выявлены при вычислении КЗ для CD3 CD8, который был выше у больных 1-й группы по сравнению со 2-й ($1,33 \pm 0,13$ и $0,91 \pm 0,15$ соответственно, $p < 0,05$). Определение коэффициентов для лимфоцитов других субпопуляций не позволило выявить статистически значимых различий между больными обеих групп.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимости Т-лимфоцитов субпопуляций Tregs и CD3 CD8 в опухоли и прилежащих тканях; коэффициенты могут быть использованы для прогноза риска развития прогрессирования у больных раком пищевода.

Результаты применения радиочастотной термоабляции в комбинированном лечении множественных биллобарных метастазов колоректального рака в печень

Н.В. Блинов, О.И. Каганов, С.В. Козлов, А.Е. Орлов

Место работы: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

e-mail: nik261094@mail.ru

Цель. Оценить полученные результаты применения радиочастотной термоабляции (РЧА) в комбинированном лечении множественных биллобарных метастазов колоректального рака (КРР) в печень.

Материалы и методы. В исследовании представлены результаты лечения 176 больных с диагнозом колоректальный рак, после удаления первичной опухоли толстой кишки с прогрессией онкологического процесса в виде множественных (4 и более) биллобарных метастазов в печень. В основной группе (98 пациентов) проводилось комбинированное лечение (химиотерапия РЧА). В контрольной группе (78 пациентов) применялась только химиотерапия. Средний возраст больных в группах сравнения составил $57,04 \pm 7,67$ и $57,53 \pm 8,22$ ($p = 0,68$) соответственно.

Результаты. Комбинированное лечение позволило достичь показателей одно- и двухлетней бессобытийной выживаемости (13,5 и 3,4% соответственно), в контрольной группе была получена только однолетняя бессобытийная выживаемость (10,2%).

Медиана бессобытийной выживаемости в основной группе составила 9 месяцев, в контрольной – 6 месяцев. Кривые бессобытийной выживаемости в исследуемых группах различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 2,12, $p = 0,05$). Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости в основной группе составили 73,5, 25,1, 7,2%, в контрольной – 39,6, 6,3, 2,1% соответственно.

Применение РЧА позволило достичь показателя общей четырехлетней выживаемости (1,8%), тогда как в контрольной группе была получена только трехлетняя выживаемость (2,1%). В основной группе медиана общей выживаемости достигла 18 месяцев, в контрольной – 11 месяцев. Кривые выживаемости в группах сравнения различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 3,77, $p = 0,000$).

Заключение. Применение радиочастотной термоабляции в комбинации с химиотерапией при лечении множественных биллобарных метастазов колоректального рака в печень позволяет значимо улучшить показатели бессобытийной и общей выживаемости.

Возможности комбинированного лечения пациентов с нерезектабельным аденогенным раком поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы или с ограниченным функциональным статусом – предварительные итоги

Л.В. Болотина, А.Н. Хитрова, А.Л. Корниецкая, Л.И. Москвичева, Л.А. Королева, А.А. Качмазов, Т.В. Устинова, Е.Ю. Карпенко

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: kornietskaya@mail.ru

Цель. Оценить токсичность и эффективность (увеличение ОБ) комбинации МХТ и HIFU-терапии у больных с нерезектабельным местнораспространенным РПЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов: 13 женщин и 7 мужчин в возрасте от 56 лет до 81 года, средний возраст – 69 лет. У всех больных диагностирован нерезектабельный местнораспространенный РПЖ, морфологически – аденокарцинома.

Все пациенты получали МХТ гемцитабином в дозе 1000 мг/м^2 1, 8 и 15 дни. Сеансы HIFU-терапии проводились между введениями химиопрепарата. В случае прогрессирования заболевания при сохранении общего удовлетворительного состояния пациента проводились 2 и 3 линии ХТ (МХТ иринотеканом, XELOX, МХТ капецитабином в стандартных дозировках) в комбинации с HIFU-терапией. Набор пациентов в исследование начат в феврале 2017 г.

Результаты. На текущий момент в процессе лечения находится 12 больных. Длительность лечения в этой группе составляет от 5 до 18 мес., медиана – 12,6 мес. Одна линия МХТ в комбинации с HIFU-терапией проведена 6 больным, 2 и 3 линии МХТ в рамках комбинированного лечения реализованы у 4 и 2 больных соответственно. Умерло 4 больных в сроки от 2 до 13 мес. ($m = 7,7$ мес.) с момента начала лечения. Основными проявлениями токсичности в процессе терапии стали: тромбоцитопения 1 ст. – 27%; тромбоцитопения 2 ст. – 13%; ожог кожи 1 ст. – на 3%; гриппоподобный синдром – 15%.

У всех пациентов отмечено уменьшение или разрешение болевого синдрома в течение 1–2 месяцев с момента начала лечения. В случае прогрессирования опухолевого процесса возобновление болевого синдрома зарегистрировано у 9 (56%) из 16 больных, что потребовало назначения симптоматической терапии. Основным критерием эффективности исследования является оценка ОБ, в связи с незавершенностью работы оценить этот показатель на данный момент не представляется возможным.

Заключение. Проведение ХТ в комбинации с HIFU-терапией при местнораспространенном нерезектабельном РПЖ у больных старшей возрастной группы или с ограниченным функциональным статусом продемонстрировало удовлетворительный профиль токсичности и значимую эффективность. Предложенный вариант лечения позволил не только сохранить, но в большинстве случаев и улучшить качество жизни пациентов за счет уменьшения или разрешения болевого синдрома.

Пилотное исследование по оценке эффективности и токсичности двух режимов индукционной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы

Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, А.А. Качмазов

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: kornietskaya@mail.ru

Цель. Сравнить эффективность и токсичность двух альтернативных режимов индукционной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. В исследование включение 14 человек с местнораспространенным нерезектабельным РПЖ, из них 6 мужчин и 8 женщин в возрасте от 51 года до 70 лет (средний возраст 60 лет). Пациенты разделены на две лечебные группы по 7 человек в каждой. Лечение проводилось по двум альтернативным схемам – FOLFIRINOX или гемцитабин пab-паклитаксел. Необходимо отметить, что в группу больных, получавших ХТ по схеме FOLFIRINOX, включались пациенты только с ECOG 0, в то время как в группы с включением гемцитабина и пab-паклитаксела вошли пациенты ECOG 0-1. Контрольное обследование проводилось после 3 и 6 курсов ХТ.

Результаты. В группе больных, получавших лечение по схеме FOLFIRINOX, ЧР достигнута у 7 человек, 6 из них радикально прооперированы. По данным гистологического исследования у всех зарегистрирован патоморфоз 2–3 степени. Один пациент умер от кровотечения, развившегося на фоне резорбции опухоли. Основными нежелательными явлениями стали: лейко- и нейтропения 2–3 ст, развившиеся на 66% курсов ХТ, гастроинтестинальная токсичность 2 ст – 46% курсов, тромбоцитопения 2 ст. – 38%.

В группе пациентов, которым индукционная ХТ проводилась по схеме гемцитабин пab-паклитаксел, ЧР зарегистрирована у 4 больных, 2 радикально прооперированы, достигнут лечебный патоморфоз 3 ст. У 2 больных хирургическое лечение было невозможно по функциональному статусу. Прогрессирование процесса зарегистрировано у 3 пациентов с исходным массивным вовлечением соседних структур и магистральных сосудов.

Наиболее значимым проявлением токсичности стало развитие полинейропатии 2–3 ст., которая зарегистрирована у всех больных начиная со 2–3 курса ХТ, что привело к досрочному прекращению лечения у 2 пациентов. Гастроинтестинальная токсичность 2 ст. – 27%, лейко- и нейтропения 2–3 ст. – на 38% курсов ХТ, анемия 2 ст. и тромбоцитопения 2 ст. – на 81 и 76% курсов соответственно.

Заключение. Предпочтительным вариантом индукционной химиотерапии при местнораспространенном нерезектабельном раке поджелудочной железы является режим FOLFIRINOX. Комбинация гемцитабина с пab-паклитакселом может быть рассмотрена как наилучший альтернативный режим химиотерапии. Хирургическое лечение должно быть реализовано по факту достижения резектабельности независимо от объема проведенной ХТ.

Топоизомераза II α (TopoII α) как фактор прогноза у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в I линии лекарственного лечения режим х/т на основе оксалиплатина и капецитабина

А. Д. Даренская, Н. В. Доброва, Е. В. Степанова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: darenskaya@bk.ru

Цель. Оценить прогностическое значение уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров (МБМ) (E-cadherin, TopoII α , TopoI, p53, Vax, ERCC, TP опух./строма) в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), получивших в I линии лекарственного лечения режим химиотерапии (х/т) на основе оксалиплатина и капецитабина.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов мКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в I линии лечения режим х/т на основе схемы «оксалиплатин + капецитабин». Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли толстой кишки (биопсийном или операционном материале), полученной до начала I линии лекарственной терапии, определяли уровень экспрессии МБМ. Проводили анализ влияния экспрессии МБМ в опухоли на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных мКРР.

Результаты. У 39 пациентов мКРР изучена экспрессия 7 МБМ (E-cadherin, TopoII α , TopoI, p53, Vax, ERCC, TP опух./строма). Статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией МБМ в опухоли и ВБП не получено, т.е. медиана ВБП достоверно не отличалась у больных, положительных и отрицательных по маркерам. При оценке влияния экспрессии МБМ в опухоли на ОВ больных мКРР TopoII α оказался единственным маркером, достоверно предсказывающим ОВ. Обнаружено статистически достоверное увеличение ОВ пациентов с низкой/отсутствием экспрессии TopoII α в опухолевых клетках (медиана ОВ 16,3 $\pm$ 2,03 мес. (95%ДИ 12,32–20,28)) по сравнению с пациентами, у которых отмечалась гиперэкспрессия TopoII α в опухоли (медиана ОВ 7,7 $\pm$ 4,98 мес. (95%ДИ 0,00–17,46)), $p=0,007$. При анализе влияния на ОВ больных мКРР других МБМ в опухоли (Vax, E-cadherin, TopoI, ERCC, TP опух./строма) статистически значимых корреляций не найдено.

Заключение. Гиперэкспрессия TopoII α – неблагоприятный фактор прогноза ОВ больных мКРР, получивших в I линии лекарственного лечения режим х/т на основе оксалиплатина и капецитабина. Данный маркер уже сегодня может быть использован в клинической практике.

Инфицирование слизистой оболочки желудка вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа усиливает процессы перекисного окисления липидов

О. И. Кит, Т. А. Зыкова, Ю. А. Геворкян, Е. А. Шевякова, О. А. Богомолова, И. А. Горошинская, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова, А. В. Чудилова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Цель. Вирусное инфицирование и окислительный стресс являются признаннымиотягающими факторами, вносящими вклад в процессы неопластической трансформации тканей. Цель – определить влияние вирусного инфицирования тканей на процессы свободнорадикального окисления при раке желудка (РЖ).

Материалы и методы. Исследовали образцы опухолевой (ОТ) и условно здоровой ткани (ЗТ), взятой по линии резекции, у 25 больных РЖ (средний возраст – 62,8 $\pm$ 2,1 года). Выполняли количественное определение ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) методом ПЦР-РВ. Для оценки интенсивности окислительного стресса в тканях определяли уровень малонового диальдегида (МДА); о работе антиоксидантного звена судили по активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровню восстановленного

глутатиона. Значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, корреляцию показателей вычисляли по методу Спирмена. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Суммарная инфицированность герпесвирусами как ОТ, так и ЗТ желудка составила 96%. В образцах ОТ чаще была обнаружена ДНК ВЭБ (88%), реже ВГЧ-6 (64%) и ЦМВ (44%), $p < 0,05$. В ЗТ сохранялось ранговое распределение возбудителей; отличий в их частоте от ОТ не было ($p > 0,05$). Средняя вирусная нагрузка в ОТ для ВЭБ составила $2,3 \pm 0,4$ lg копий ДНК вируса/105 клеток, для ВГЧ-6 – $1,4 \pm 0,3$ lg/105. В ЗТ эти показатели составили $2,2 \pm 0,3$ lg/105 и $1,6 \pm 0,2$ lg/105 соответственно. Достоверных различий со ЗТ не выявлено. Среднее количество ДНК ЦМВ в образцах ОТ ($1,6 \pm 0,2$ lg/105) было в 2,3 раза выше, чем в ЗТ ($p = 0,041$). Уровень вирусной нагрузки при ВЭБ в ОТ коррелировал с уровнем МДА ($304,3 \pm 50,1$ нмоль/мл) с умеренной теснотой связи ($rs = 0,402$, $p < 0,05$). В ЗТ такая тенденция не выявлена. Вне зависимости от вида ткани в образцах с высокой вирусной нагрузкой (более 2 lg/105) уровень МДА был выше, чем с низкой нагрузкой или отсутствием ДНК ВЭБ (393,9 против 324,6 нмоль/мл, $p = 0,025$). Среди ВГЧ-6-позитивных образцов ОТ уровень МДА был в 1,6 раза выше, чем среди негативных (416,8 против 262,8 нмоль/мл, $p = 0,023$). Для ЦМВ подобных закономерностей не отмечено. Достоверного влияния вирусного инфицирования на показатели антиоксидантного звена не выявлено.

Заключение. Установлено влияние вирусного инфицирования ткани желудка на интенсивность процессов перекисного окисления липидов: уровень МДА в образцах с высокой вирусной нагрузкой был выше, чем с низкой или вируснегативных ($p < 0,05$) по ВЭБ вне зависимости от вида ткани, по ВГЧ-6 в ОТ; при ВЭБ уровень ДНК в ОТ коррелировал с уровнем МДА ($rs = 0,402$, $p < 0,05$). Выявлены достоверные различия частоты инфицирования ЦМВ образцов ОТ и ЗТ, но влияние ЦМВ на развитие окислительного стресса при РЖ не установлено.

Саркопения как предиктор худшей переносимости, эффективности, токсичности химиотерапии, выживаемости пациентов раком поджелудочной железы

А.А. Клуниченко; А.П. Серяков

Место работы: ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный Центр Минздрава», Москва; Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Москва
e-mail: kluni.78@mail.ru

Цель. Изучить влияние саркопении на переносимость, эффективность, токсичность химиотерапии, а также выживаемость пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Материалы и методы. В исследования включили 66 пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение. Медиана возраста пациентов – 59,3 лет. Исследование саркопении проводили на компьютерных тамографах с толщиной среза 1,5 мм. Площадь (см^2) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопении вычисляли «Скелетно-мышечный индекс L3» (СМИ) – площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента.

Состояние расценивали как саркопению при значениях (СМИ) $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин (по Prado C. et al., 2008).

Результаты. Саркопению выявили в 70% ($n = 46$). В I–II стадии РПЖ с саркопенией было 33,3% ($n = 15$), в III стадии – 17,8% ($n = 8$), в IV стадии – 48,9% ($n = 23$). Проявления токсичности химиотерапии выявили у 61,5% ($n = 40$) пациентов. У 59% ($n = 27$) в этой группе была саркопения. Анемию выявили у 80% ($n = 53$) пациентов. Из них у 82,61% ($n = 38$) пациентов выявили саркопению. Тромбоцитопению выявили у 33,3% ($n = 22$) пациентов, среди которых пациентов с саркопенией было 43,4% ($n = 20$). Гепатотоксичность выявили у 57,5% ($n = 38$) пациентов, у 60,87% ($n = 28$) была саркопения. Анализ общей выживаемости пациентов РПЖ ($n = 66$) на фоне химиотерапии показал, что медиана выживаемости в I–II стадии ($n = 20$) – 17,8 мес., в III стадии ($n = 11$) – 12 мес., в IV стадии ($n = 34$) – 12,9 мес. Медиана общей выживаемости пациентов с саркопенией по завершенным случаям составила 15,2 мес., тогда как медиана общей выживаемости пациентов без саркопении – 17,0 мес.

Заключение. КТ может быть использована для оценки саркопении перед началом химиотерапевтического лечения больных РПЖ. Саркопения может быть предиктором худшей переносимости, эффективности, токсичности химиотерапии, а также худшей выживаемости больных РПЖ, что следует учитывать в повседневной клинической практике.

Экспрессия CCL11/эотаксина, CCR3 и эозинофильной пероксидазы при раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией

Ю.В. Колобовникова¹, К.И. Янкович^{1,2}, А.И. Дмитриева², Е.В. Романова¹, В.В. Новицкий¹, О.И. Уразова¹, В.С. Полетика¹
Место работы: ¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск; ²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск

e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Цель. Проанализировать экспрессию CCL11/эотаксина, рецептора к эотаксину CCR3 и эозинофильной пероксидазы (EPX) в опухолевой ткани и ее связь с тканевой эозинофилией при раке толстого кишечника.

Материалы и методы. Исследовано 55 пациентов с диагнозом рак толстого кишечника, которые были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани (23 и 32 человека соответственно). Материалом исследования служили образцы тканей злокачественных новообразований толстого кишечника, полученные при операционном вмешательстве до начала проведения цитостатической и лучевой терапии. Экспрессию CCL11, CCR3 и EPX в опухолевой ткани оценивали иммуногистохимическим методом. Уровень экспрессии CCL11 (в цитоплазме опухолевых клеток) и CCR3 (на мембране клеток, инфильтрирующих опухолевую ткань) определяли по количеству положительно окрашенных клеток (в %). Экспрессию EPX в цитоплазме клеток опухолевого микроокружения анализировали в зависимости от интенсивности окрашивания и количества окрашенных клеток.

Результаты. Для рака толстого кишечника с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани характерна высокая экспрессия CCL11/эотаксина опухолевыми клетками ($62,7 \pm 23,17\%$), в отличие от рака, не сопровождающегося тканевой эозинофилией ($31,03 \pm 14,77\%$). Рецептор CCR3 к эотаксину на мембране клеток инфильтрата опухолевой

ткани при раке толстого кишечника обнаруживается в 100% случаев. Экспрессия CCR3 (мембранная) и EPX (цитоплазматическая) клетками микроокружения злокачественных новообразований толстого кишечника с инфильтрацией эозинофильными гранулоцитами выше, чем в клетках микроокружения опухолей без эозинофильной инфильтрации.

Заключение. Развитие тканевой эозинофилии при раке толстого кишечника обуславливается способностью злокачественно трансформированных клеток продуцировать CCL11, что опосредует привлечение CCR3-экспрессирующих эозинофильных гранулоцитов в опухолевую ткань. Следует отметить, что CCL11/эотаксин является не только фактором хемотаксиса эозинофильных гранулоцитов, но и опосредует их дегрануляцию в тканях. Высокий уровень экспрессии EPX (маркерного фермента эозинофилов) клетками опухолевого микроокружения при раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией предполагает наличие у эозинофильных гранулоцитов выраженного цитотоксического потенциала, который может быть направлен против клеток опухоли.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности России

А. Р. Туков, О. Н. Прохорова, А. В. Гурьев, Ю. В. Орлов
Место работы: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна
ФМБА России, Москва
e-mail: atukov40@mail.ru

Цель. Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки (МКБ-10, C18) ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» за период 1986–2015 гг.

Материалы и методы. В исследовании использована информационная база Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Численность ликвидаторов в регистре составляет 21 510 человек (мужчин – 18 449, женщин – 3 061). Соотношение мужчин и женщин за время наблюдения практически не изменилось. Большую часть ликвидаторов составляют мужчины – 84,7%, женщины – 15,3%.

Средний возраст мужчин – ликвидаторов на момент посещения 30-километровой зоны составлял $36,0 \pm 0,1$ лет, женщин – $39,0 \pm 0,2$ лет. К 2015 г. произошло постарение контингента: средний возраст мужчин составил $62,0 \pm 0,1$ года, женщин – $65,0 \pm 0,3$ лет. В регистре накоплено 412 337 человек/лет наблюдений (мужчины – 351 110, женщины – 61 227). За период наблюдения к когорте ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» зарегистрировано 91 злокачественное новообразование ободочной кишки (мужчины – 80, женщины – 11).

Результаты. В ходе проведения исследования установлено, что заболеваемость ЗНО ОК у ликвидаторов за весь период наблюдения составил $26,3 \pm 0,3$ на 100 000 человек. При этом заболеваемость ликвидаторов мужчин составила $27,0 \pm 0,3$, женщин – $21,9 \pm 0,7$. В структуре онкологической заболеваемости солидными опухолями ЗНО ОК составил 5,1% (у мужчин – 5,3%, у женщин – 4,3%). Заболеваемость ЗНО ОК у ликвидаторов до 39 лет не было зарегистрировано, у ликвидаторов 40–49 лет она составляла $7,8 \pm 0,3$;

50–59 лет – $25,9 \pm 0,5$; 60–69 лет – $70,6 \pm 1,1$ и 70 и более лет – $112,5 \pm 2,4$.

Прирост показателя заболеваемости ЗНО ОК за период исследования 2006–2015 гг. составил 112,7% с ежегодным темпом роста – 12,4%. Аналогичные показатели по России за период с 2006 до 2016 г. составили 14,8 и 1,32% соответственно. Сохраняется стойкая тенденция роста заболеваемости ЗНО ОК как в России, так и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Заключение. Результаты исследования показали, что уровень заболеваемости ЗНО ОК ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС во многом определяют биологические факторы – пол, возраст. Наибольшая заболеваемость ЗНО ОК отмечена у мужчин в возрастной группе 70 и более лет. Прирост показателя заболеваемости ЗНО ОК за весь период исследования и ежегодный темп роста у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС превышает таковые показатели по России.

Характеристики пациентов, получающих I и II линию химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы

Н. Н. Семенов, Д. А. Кузьмичева, К. Д. Далгатова
Место работы: ГКБ №1 им Н. И. Пирогова, отделение хирургии №2, Москва
e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Цель. После появления более эффективных, чем монотерапия Гемцитабином, схем химиотерапии, таких как FOLFIRINOX и пав-Паклитаксел Гемцитабин, открылись возможности проведения химиотерапии II линии у достаточного числа больных. Проведен анализ характеристик пациентов, получавших II линию химиотерапии распространенного рака поджелудочной железы

Материалы и методы. Мы оценили характеристики пациентов, получавших I и II линии химиотерапии, в отношении распространенности болезни, использовавшихся режимов химиотерапии, эффективности I линии, уровня СА 19.9. В оценку было включено 65 больных (м/ж – 18/47, средний возраст – 66 лет), получавших в I линии: Гемцитабин – 13 больных, GEMOX – 22 больных, FOLFIRINOX – 30 больных. Из них II линию получили 17 больных (26,1%). Использовались режимы GEMOX, GEMCAP, FOLFIRINOX, XELIRI, Паклитаксел Капецитабин Синхронные метастазы отмечены у 47 (72,3%) больных. 1 зона поражения – 32 (49,2%) больных, 2 зоны – 29 (44,6%) больных, 3 зоны – 4 (6,2%) больных. Состояние большинства больных по ECOG перед началом лечения было 0-1. Показатели функции СА 19.9 перед началом I линии в пределах нормы – у 9 (13,8%) больных, повышен – у 44 (67,7%) больных, неизвестен – у 12 (18,5%) больных.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования при I линии составила 4,2 мес. (Гемцитабин – 1,2 мес., GEMOX – 4,4 мес., FOLFIRINOX – 5,8 мес.). Медиана ВДП II линии – 2,4 мес. В то же время медиана времени до прогрессирования у больных, последовательно получавших I и II линии, составила 9,2 мес. У больных с медианой ВДП в I линии более 3 мес. вероятность проведения химиотерапии II линии составила 37,5% против 15,2% ($p=0,035$). При оценке влияния выбранного режима химиотерапии I линии при лечении Гемцитабином II линию не получил никто, режимом GEMOX – 13,6%, режимом FOLFIRINOX – 46,7% больных ($p=0,05$). При оценке медианы ВДП I линии у больных, далее получавших II линию или нет, она составила 6,2 против 3,5 мес., соответственно ($p=0,87$). Вероятность получить II линию химиотерапии не зависела от числа

зон поражения (1 зона – 28% больных, 2 зоны – 24%, 3 зоны – 25%). Также только при уровне СА 199 > 2000 МЕ/мл отмечена тенденция к меньшей вероятности проведения II линии (11,7% vs. 33,3%, $p=0,1$). Меньший шанс получить химиотерапию II линии имели больные с метастатическими метастазами (11% vs. 32%, $p=0,09$), но это можно объяснить тем, что большинство больных (71%) с метастатическими метастазами получали нео/адьювантную химиотерапию.

Заключение. Полученные результаты показывают, что проведение II линии химиотерапии позволяет значительно увеличить время контроля болезни. Показано, что около 25% больных могут получать II линию. Наибольшие шансы у тех больных, которые получали в I линии активный режим (FOLFIRINOX), с медианой ВДП более 3 мес. и уровнем СА 199 менее 2000 МЕ/мл.

Неэпителиальные опухоли желудка: диагностика, непосредственные результаты, комплексное лечение

А.И. Ладур^{1,2}, А.Н. Заика^{1,2}, А.В. Глотов¹, Е.И. Шпаков¹, А.А. Аль Барзуги¹, И.В. Лисаченко¹, М.Д. Кондаков¹, И.В. Рублевский², К.А. Ладур¹, В.В. Васильев¹

Место работы: ¹Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря (РОЦ), Донецк; ²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк
e-mail: glotov1712@gmail.com

Цель. Изучить непосредственные результаты лечения неэпителиальных опухолей желудка (НОЖ).

Материалы и методы. За период 1995–2017 гг. в РОЦ пролечено 364 больных с НОЖ. Наиболее часто диагностированы злокачественные неэпителиальные опухоли желудка (ЗНОЖ) – у 329 (90,4±1,6%) пациентов; доброкачественные неэпителиальные опухоли желудка (ДНОЖ) выявлены у 35 (9,6±1,6%) больных. Наиболее часто встречались: лимфосаркома – у 132 (36,3±2,5%) больных; лимфома – у 89 (24,5±2,3%); карциноид – у 37 (10,2±1,6%); гастроинтестинальные стромальные опухоли – у 27 (7,4±1,4%); лейомиома – у 24 (6,6±1,3%). Остальные опухоли (малыомы, хемодектомы, лейомиосаркомы) представлены единичными наблюдениями. 73,9±2,4% больных поступили в стационар в III–IV стадии заболевания. У 28 (7,7±1,4%) пациентов имело место осложненное течение процесса: опухолевый стеноз выходного отдела желудка – у 4,7±1,1% больных; кровотечение – у 2,2±0,8%; перфорация опухоли – у 0,8±0,5%. Морфологическая верификация диагноза на дооперационном и интраоперационном этапах получена в 68,4±2,4% случаев.

Результаты. Гастрэктомия выполнена 142 (39,01±2,6%) пациентам, субтотальная дистальная резекция желудка – 46 (12,6±1,7%), парциальная (сегментарная) резекция желудка – 35 (9,6±1,6%), проксимальная резекция желудка – 12 (3,3±0,9%), операция Льюиса-Мак-Мануса – 1 (0,3±0,3%). Радикальные операции выполнены в 89±1,6% случаях; паллиативные – в 9,1±1,5%; симптоматические – в 1,9±0,7%. Послеоперационные осложнения диагностированы у 4,4±1,1% больных. Несостоятельность швов анастомоза составила 0,82±0,5%. Общая послеоперационная летальность составила 2,2±0,8%. Наиболее частой причиной смерти имела место тромбоэмболия легочной артерии.

Заключение. 1. Всем больным с морфологически верифицированным диагнозом ЗНОЖ проводилась химио-лучевая терапия в нео- и адьювантном режиме в персонифицированном плане комплексного лечения. 2. При отсутствии верификации диагноза до начала лечения, а также при осложненном течении опухолевого процесса, первым этапом выполнялась хирургическая операция. 3. До- и интраоперационная мор-

фологическая верификация диагноза позволяет обеспечить радикальный и адекватный объем вмешательства. 4. Разработанные и используемые в клинике анастомозы в пластической гастрохирургии позволяют получить хорошие непосредственные и функциональные результаты, а также улучшить качество жизни пациентов.

Предварительные результаты паллиативной гастрэктомии (ГЭ) после эффективной химиотерапии при метастатическом раке желудка

К.Д. Далгатова¹, Н.Н. Семенов¹, Д.А. Кошелев¹, Д.А. Кузьмичева¹
Место работы: ГКБ №1 им Н.И. Пирогова, отделение хирургии №2, Москва

e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Цель. Показания к выполнению паллиативных гастрэктомий при метастатическом раке желудка до настоящего времени являются противоречивыми. Проанализированы показатели общей выживаемости у больных метастатическим раком желудка, которым, после проведения химиотерапии была выполнена ГЭ в сопоставлении с группой больных с метастатическими метастазами или у которых по разным причинам паллиативная ГЭ не была выполнена при условии контроля роста опухоли на фоне химиотерапии I линии > 3 мес.

Материалы и методы. Всего в оценку включено 27 больных. Паллиативная ГЭ выполнена 10 больным (группа 1), в группе сравнения (группа 2) – 17 больных (у 8 больных – метастатические метастазы). М/ж – 18/9, средний возраст – 62 года. Состояние по ECOG 0–1. Перед началом лечения метастазы в печени – 11 больных (5/6), брюшина/плевра – 10 (5/5), л/у – 3 (0/3), яичники – 1 (1/0), кости – 1 (0/1), рецидив – 2 (0/2), головной мозг – 1 (0/1). Число зон поражения: 1 зона – 9 больных (все группа сравнения), 2 зоны – 16 больных (9/7 соответственно), 3 зоны – 2 (1/1). Химиотерапия I линии: Цис-Оксалиплатин/фторпириимидины – 19 больных, FOLFIRINOX – 2 больных, FLOT – 1 больной, FOLFIRI/XELIRI – 3 больных, Паклитаксел/Капецитабин – 1 больной. Химиотерапию во II линии получило 14 больных: в группе с паллиативной ГЭ – 70%, в группе без – 41,2%. Режимы: Цисплатин/Капецитабин – 3 больных, XELIRI – 6 больных, Паклитаксел/Капецитабин – 5 больных. Также 6 больных получали Бевацизумаб.

Результаты. При медиане наблюдения 26 мес. медиана время до прогрессирования в I линии составила 8,1 мес. (ДИ 2,7–13,5 мес.) и 4,1 мес. (ДИ 3,9–4,3 мес.) в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,052$), время до прогрессирования I–II линии составило 14,8 мес. (ДИ 13,5–16 мес.) и 9 мес. (ДИ 5,0–13,0 мес.) соответственно ($p=0,026$). Общая выживаемость составила 21,1 мес. (13,5–28,7 мес.) и 7,1 мес. соответственно (ДИ 0,3 – 13,8 мес. $p=0,009$, ОР 0,46).

Заключение. Полученные результаты позволили продемонстрировать значительное увеличение общей выживаемости у больных, которым после эффективной химиотерапии выполнена паллиативная гастрэктомия. Оценка влияния паллиативной гастрэктомии на общую выживаемость будет продолжена.

Активность урокиназного активатора плазминогена и универсального ингибитора α-2-макрोगлобулина при аденокарциноме прямой кишки связана с наличием солитарного метастаза

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, Л.С. Козлова, Е.А. Дженкова, И.С. Тищенко, Д.С. Петров, Л.Я. Розенко, С.А. Чекмезова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнение урокиназы, α -2-макроглобулина (α 2M), плазминогена и связанного плазмина в аденокарциноме прямой кишки без метастазов и опухолях, имеющих солитарный метастаз.

Материалы и методы. Методом ИФА исследована ткань опухоли (st. III, G2, 39–75 лет), ее перифокальная зона и область линии резекции при наличии метастаза (T2-3NxM1, n=32) и его отсутствии (T2-3N0M0, n=44).

Результаты. Нами установлено, что исследуемые показатели в условно интактной ткани прямой кишки по линии резекции с наличием метастаза и без метастаза не имели достоверных различий. В ткани аденокарциномы при наличии метастаза содержание комплекса плазмин- α 2антиплазмин (РАР) было выше в 1,4 раза, чем в ткани аденокарциномы без LM ($p<0,01$). Компоненты ключевого активатора плазминогена – проурокиназа и урокиназа (pro-uPA и uPA) – при наличии метастаза были в 12,4 и 3,7 раза выше, чем в ткани по линии резекции и в 1,4 и 1,6 раза выше, чем в ткани аденокарциномы без метастаза. Содержание плазминогена и активность α 2M в аденокарциноме при наличии метастаза были ниже в 1,5 и 2,7 раза, чем в аденокарциноме без метастаза и в 2,3 и 2,9 раза ниже, чем в ткани по линии резекции ($p<0,001$). В ткани перифокальной зоны при наличии метастаза большинство показателей занимали промежуточное положение между тканью аденокарциномы и областью линии резекции, имея значительные достоверные отличия от обоих образцов и достоверно превышая данные перифокальной зоны аденокарциномы без метастаза. Исключением стал α 2M, который был в перифокальной зоне аденокарциномы с метастазом в 1,8 раза ниже, чем в перифокальной зоне аденокарциномы без метастаза. Результаты свидетельствуют о более высоком содержании uPA и РАР в аденокарциноме и ее перифокальной зоне при наличии метастаза, чем без метастаза, с повышением расхода плазминогена и сниженной активностью α 2M в этих областях прямой кишки. Ткань аденокарциномы с наличием метастаза имеет ту же направленность активации системы фибринолиза, которые развиваются в ткани аденокарциномы при отсутствии метастаза. Однако при наличии метастаза, в ткани аденокарциномы все исследованные показатели, кроме α 2M, активированы в большей степени, чем без метастаза. Низкое содержание α 2M предполагает более полную реализацию свойств uPA и плазмина при недостаточном ингибитором контроле.

Заключение. Уровень uPA и РАР, а также содержание α 2M в аденокарциноме и ее перифокальной зоне при наличии солитарного метастаза могут служить показателем метастатической активности опухоли.

Послеоперационные осложнения у оперированных больных раком поджелудочной железы прямо связаны с нарушением протеиназо-ингибиторного равновесия в плазме крови

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, Л.С. Козлова, В.А. Бандовкина, И.С. Таварян, И.С. Тищенко, Л.Я. Розенко, С.А. Чекмезова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Исследование протеиназо-ингибиторного равновесия в плазме крови больных раком поджелудочной железы до и после ПДР с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Исследовалась плазма крови от 93 больных РПЖ (53 мужчины, 39 женщин, 45–76 лет, T2-4N0M0) до операции и в 1, 7, 14, 18 суток после ПДР. Сформированы 2 группы больных: 1 – без послеоперационных (п/о) осложнений, 69 больных, и 2 – с наличием послеоперационных осложнений, 24 случая: генерализация процесса – 8, тромбозы – 7, острый послеоперационный панкреатит – 2, гастростаз – 3, несостоятельность анастомозов – 4 человека. Спектрофотометрическими методами исследована кинетика трипсиноподобных протеиназ (ТП) и α -1-протеиназного ингибитора (α 1ПИ). Полученные данные сравнивали с плазмой крови 39 здоровых доноров (N). Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. Установлено, что до операции активность ТП была выше N в 1 и 2 группах в 4,2 и 10,7 раз соответственно, причем во 2 группе ТП была выше, чем в 1 группе в 2,7 раза. Активность α 1ПИ до операции в 1 группе выше N в 1,3 раза ($p<0,05$), во 2 группе – ниже в 1,9 раза, при этом во 2 группе α 1ПИ был ниже, чем в 1 группе, в 2,5 раза. После ПДР активность ТП достоверно увеличилась у всех больных в 1 сутки, однако на 7–14 суток в 1 группе ТП снижалась, оставаясь в 2,6 раза выше N к выписке. Во 2 группе при выписке активность ТП соответствовала данным до операции и была выше, чем в 1 группе в 4,5 раза и выше N в 12,3 раза. Активность α 1ПИ после ПДР возрастала у всех больных с 1 по 18 сутки, однако в 1 группе при выписке она соответствовала N, а во 2 группе была в 1,5 раза ниже N. Коэффициент соотношения ТП/ α 1ПИ, начиная с поступления на ПДР и во все сроки исследования, во 2 группе был на порядок выше, чем в 1 группе.

Заключение. 1. Независимо от вида послеоперационных осложнений, у всех больных РПЖ, получивших осложнения, в плазме крови сохранялась высокая активность ТП и низкая активность α 1ПИ, сравнительно с N. 2. Протеиназо-ингибиторное равновесие во 2 группе сдвинуто в сторону преобладания протеолиза, от 5,6 до 9,2 раз превышая таковое 1 группы во все сроки исследования, что позволит прогнозировать послеоперационные осложнения еще до операции или в 1 сутки после операции.

Универсальные ингибиторы и плазмин при аденокарциноме желудка и головки поджелудочной железы являются опухоль-ассоциированными

Л.С. Козлова, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Л.К. Треничкин, И.С. Тищенко, А.А. Малинин, С.А. Чекмезова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Определение содержания плазминогена, плазмина, α 1ПИ и α 2M в аденокарциноме желудка (АЖ) и головки поджелудочной железы (АГПЖ) и прилегающих тканях.

Материалы и методы. Методами спектрофотометрии исследована опухоль, ее перифокальная зона и ткань области линии резекции АЖ (n=38, G2, T2-3N0-1M0) и АГПЖ (n=46, G2, T2-4N0M0) из операционного материала 84 больных

43–72 лет с расчетом на 1 мг белка. Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. Содержание плазминогена было наибольшим в опухоли АЖ, на порядок ниже в ее перифокальной зоне и еще на порядок ниже в области линии резекции ($p < 0,001$). В АГПЖ более всего плазминогена оказалось в перифокальной зоне, в 1,3 раза ниже в ткани по линии резекции, а в опухоли еще ниже в 1,7 раза ($p < 0,01$). Содержание плазмينا в АЖ имело такое же распределение, как и плазминогена, а в АГПЖ наибольший уровень плазмينا регистрировался в области линии резекции и почти вдвое ниже в опухоли и перифокальной зоне. Активность $\alpha 1$ ПИ и $\alpha 2$ М в обеих опухолях была наибольшей, достоверно ниже в их перифокальной зоне и еще ниже в области линии резекции ($p < 0,001$). Коэффициенты соотношения «плазминоген/плазмин» последовательно уменьшались при АЖ от опухоли к области линии резекции ($p < 0,001$), а при АГПЖ – в ряду «перифокальная зона, опухоль, линия резекции» ($p < 0,001$). Коэффициенты соотношения « $\alpha 1$ ПИ/плазмин» и « $\alpha 2$ М/плазмин» при АГПЖ последовательно уменьшались от опухоли к области линии резекции ($p < 0,001$), а при АЖ – в ряду «линия резекции, опухоль, перифокальная зона» ($p < 0,001$).

Заключение. Возможность секреции АЖ всех исследованных белков очевидна и не требует доказательств. У АГПЖ существует подобный потенциал, но полученные результаты указывают на более сложные взаимоотношения опухоли и прилежащих тканей. Высокое содержание плазмينا в области неповрежденных тканей может оказаться как защитой (санацией, что маловероятно), так и повреждением, что укладывается в общую картину. Феномен «уклонения» ферментов в окружающие ткани при АГПЖ и ее быстрый рост давно известны. В АГПЖ запас плазминогена невелик при высоком (сравнительно с АЖ) содержании свободного плазмينا, сравнимым с таковым в перифокальной зоне. В области линии резекции АГПЖ плазмина вдвое больше при сравнительно невысоком количестве плазминогена.

Скорее всего, плазмин, локализующийся в неповрежденной ткани вокруг АГПЖ, имеет опухолевое происхождение и это подтверждается приведенными коэффициентами соотношения «плазминоген/плазмин». Сообщалось о значительном повышении содержания комплекса «плазмин-антиплазмин» в аденокарциноме прямой кишки со снижением плазминогена, в отличие от доброкачественных полипов. Возможно, в тканях аденокарциномы органов пищеварительной системы часть плазмينا связана с $\alpha 2$ антиплазмином. Проведенное исследование доказывает, что при АЖ и АГПЖ образуются опухоль-ассоциированные $\alpha 1$ ПИ, $\alpha 2$ М и плазмин.

Аденокарцинома органов желудочно-кишечного тракта секретирует урокиназу

А.А. Маслов, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова, Е.А. Дженкова, Е.Н. Колесников, И.С. Тищенко, Н.А. Самойленко

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительный анализ активности uPA, содержания ее профермента (рго-uPA) в аденокарциноме пищевода (РП), желудка (РЖ), головки поджелудочной железы (РГПЖ), сигмовидной (РС), и прямой кишки (РПК).

Материалы и методы. Методами иммуноферментного анализа исследована опухоль, ее перифокальная зона и ткань

области линии резекции РП ($n=12$, G2, T2-3N0-1M0), РЖ ($n=28$, G2, T2-3N0-1M0), РГПЖ ($n=46$, G2, T2-4N0M0), РС ($n=31$, G2, T2-3N0-1M0) и РПК ($n=26$, G2, T2-3N0-1M0) из операционного материала 143 больных 38–74 лет. Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. В опухоли РЖ содержаниерго-uPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РПК, РС, РП и РГПЖ с достоверными различиями по локализации ($p < 0,01$). Во всех случаях уровеньрго-uPA в опухоли был достоверно выше, чем в области линии резекции ($p < 0,01$). В перифокальной зоне аденокарциномы содержаниерго-uPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РС, РПК, РП и РГПЖ с достоверными различиями по локализации ($p < 0,01$). В перифокальной зоне РП и РГПЖ содержаниерго-uPA было достоверно ниже, чем в ткани по линии резекции ($p < 0,01$), а в аналогичной ткани РЖ, РС и РПК – выше ($p < 0,01$). Активность uPA распределялась: на одном уровне в РЖ и РС, на 22,5–24,6% ниже в опухолях РП и РПК ($p < 0,01$), а в РГПЖ – в 40,0–52,5 раза ниже всех аналогичных образцов. В перифокальной зоне опухоли активность uPA оказалась самой высокой при РС, в 1,4 раза ниже при РЖ и РПК, в 1,7 раза ниже при РП и в 30,9 раз ниже при РГПЖ.

Во всех случаях уровень активности uPA в перифокальной зоне опухоли был выше, чем в ткани по линии резекции ($p < 0,01$). В ткани по линии резекции РП найдено самое высокое содержаниерго-uPA, а активность uPA была сравнима с остальными локализациями аденокарциномы. В остальных образцах ткани по линии резекции содержаниерго-uPA и активность uPA варьировали в сравнимых пределах. Расчетные коэффициенты соотношениярго-uPA/uPA при РС и РПК составили 20,4 и 29,5 соответственно. При РПрго-uPA/uPA в ткани по линии резекции составил 102,0, а при РГПЖ – 34,8. Результаты проведенных измерений подтверждают литературные сведения о том, что злокачественные опухоли способны секретироватьрго-uPA и uPA в окружающую ткань. Высокое содержаниерго-uPA во всех опухолях, кроме РГПЖ, сравнительно с их перифокальной зоной и линией резекции, свидетельствует о непрерывном поступлении этого белка из злокачественных клеток. В опухоли и перифокальной зоне РГПЖ активациярго-uPA в uPA, возможно, происходила очень быстро, вплоть до истощения профермента и/или, по-видимому, его секреция опухолью осуществлялась медленнее, чем в остальных исследованных опухолях.

Заключение. 1. Аденокарциномы пищевода, желудка, головки поджелудочной железы, сигмовидной и прямой кишки секретируютрго-uPA и uPA в окружающую ткань. 2. Скорость секреции опухольюрго-uPA и активации в uPA при раке головки поджелудочной железы отличаются от других локализаций аденокарциномы.

Тканевой активатор плазминогена в аденокарциноме органов желудочно-кишечного тракта. Какова его роль?

А.А. Маслов, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова, Е.А. Дженкова, Е.Н. Колесников, И.С. Тищенко, Н.А. Самойленко

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительный анализ активности tPA, содержания ее профермента (рго-uPA) в аденокарциноме пищевода (РП),

желудка (РЖ), головки поджелудочной железы (РГПЖ), сигмовидной (РС) и прямой кишки (РПК).

Материалы и методы. Методами иммуноферментного анализа исследована опухоль, ее перифокальная зона и ткань области линии резекции РП (n=12, G2, T2-3N0-1M0), РЖ (n=28, G2, T2-3N0-1M0), РГПЖ (n=46, G2, T2-4N0M0), РС (n=31, G2, T2-3N0-1M0) и РПК (n=26, G2, T2-3N0-1M0) из операционного материала 143 больных 38–74 лет. Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. В опухолях РС содержание pro-tPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РПК, РС, РП, РГПЖ, но при РП, РС и РПК было достоверно ниже, чем в области линии резекции ($p<0,01$). При РЖ содержание pro-tPA в опухоли практически совпадало с перифокальной зоной и было выше, чем при других локализациях аденокарциномы, в 3,1–213 раз. В перифокальной зоне содержание pro-tPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РС и РПК, РП, РГПЖ, но при РП и РГПЖ было достоверно ниже, чем в области линии резекции ($p<0,01$), при РС и РПК – на одном уровне, при РЖ – превосходило таковое во всех исследованных образцах на 1–2 порядка ($p<0,0001$). В области линии резекции РС и РПК количество pro-tPA было одинаковым, но превышало таковое в аналогичных образцах других локализаций аденокарциномы в 2,5–128 раз.

Активность tPA распределялась по убывающей в последовательности: самая высокая – в перифокальной зоне и опухоли РЖ ($p<0,0001$, сравнительно со всеми остальными образцами), далее – перифокальная зона и опухоль РС и РПК, РП и РГПЖ ($p<0,01$ по локализации). При РГПЖ активность tPA в опухоли была выше, чем по линии резекции, в 1,3 раза ($p<0,05$), но ниже, чем в перифокальной зоне, в 40,5 раз. При РС активность tPA не различалась в опухоли и перифокальной зоне, но была ниже, чем в области линии резекции, в 1,3 раза ($p<0,05$). При РПК активность tPA уменьшалась от линии резекции к опухоли в 1,3 и 2,3 раза соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что в аденокарциноме органов ЖКТ pro-tPA и tPA распределяются неодинаково и, видимо, по-разному реализуют свои функции. Можно предполагать, что лишь при РП, РС и РПК tPA может выполнять защитные функции, поскольку его содержание в этих опухолях ниже, чем в области линии резекции. При РЖ и РГПЖ такое предположение, очевидно, не имеет оснований. При РЖ наблюдались усиленная секреция pro-tPA и образование tPA в опухоли с последующим их уклонением в перифокальную зону. При РГПЖ распределение tPA аналогично, но огромная скорость активации pro-tPA приводила к истощению обеих форм tPA, сохраняя все же их преимущество в опухоли и перифокальной зоне сравнительно с областью линии резекции.

Заключение. 1. В РЖ и РГПЖ tPA является опухоль-ассоциированным белком и осуществляет повреждающие функции. 2. В РП, РС и РПК tPA может играть защитную роль.

Результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака в зависимости от исходного функционального состояния печени

И. Б. Уваров, А. О. Седельников, О. М. Асипович

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценка непосредственных и отдаленных результатов резекций печени различного объема у пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 42 пациентов с ГЦР, 26 мужчин, 16 женщин, возраст 2–76 лет, средний – 62,8 лет. Изучали уровень и характер осложнений, послеоперационную летальность, а также отдаленные исходы (медиану общей выживаемости (МОВ)). Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 6.0, уровень статистической значимости считался достоверным при $p<0,05$.

Результаты. Пациенты разделены на группы в зависимости от наличия и степени цирроза печени: I группа (n=9) – с ГЦР в нецирротической печени; II (n=22) – с циррозом класса А (CPA), III (n=11) – с циррозом класса В (CPB). По BCLC большинство относились к стадии А. Размер опухоли колебался от 25,0 до 130,0 мм, в среднем $56,3\pm 29,2$ мм. Большинство пациентов (36/42; 85,7%) имели одиночный узел. Характер выполненных вмешательств: гемигепатэктомия правосторонняя (ПГТЭ) – 8; левосторонняя – 3; сегментэктомия – 7; атипичные резекции – 24. Послеоперационные осложнения развились в целом по группе у 14/42 (33,3%) пациентов. Частота осложнений по группам: в I группе – 1/9, 11,1% (желчный свищ после ПГТЭ). У пациентов с ГЦР на фоне цирроза (суммарно II–III группы, 33 пациента) осложнения развились у 13/33 (39,4%) ($p=0,211$).

При анализе по группам: осложнения у пациентов II группа – 5/22 (22,7%), III группа – 8/11 (72,7%). Различия между группами I и II статистически не значимы ($p=0,809$), в то время как между I и III группами ($p=0,006$) и между II и III группами ($p=0,006$) статистически достоверны, т.е. в группе пациентов с циррозом CP «В» частота послеоперационных осложнений достоверно выше, чем у пациентов с нецирротической печенью и циррозом CP «А». У пациентов с циррозом количественно и качественно преобладали осложнения, связанные с исходным нарушением функции печеночной клетки. Летальный исход развился у 1 больного III группы (1/42 (2,4%) в целом на всех оперированных; 0/9 (0%), 0/22 (0%), 1/11 (9,1%) по группам, $pI-III=0,354$; $pII-III=0,151$). Оценка отдаленных результатов также показала зависимость от степени выраженности цирроза. МОВ пациентов I группы составила 52 мес., в группе с циррозом в целом (II, III группы) – 33 мес. ($p=0,032$). При этом в группе II МОВ составила 47 мес. (разница с I группой статистически не достоверна), а в группе III – 22 мес. (разница с группой I и группой II статистически значима, $p<0,05$ в обоих сравниваемых парах).

Заключение. Хирургическое лечение пациентов с ГЦР дает оптимальные непосредственные и отдаленные результаты у пациентов со стадией 0 и А по BCLC, с опухолью в нецирротической печени и при циррозе класса CP «А». У пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени класса CP «В» резекции печени любого объема сопровождается высоким уровнем послеоперационных осложнений и худшими отдаленными результатами.

Оценка показателей выживаемости при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта в зависимости от степени злокачественности

А. З. Исянгулова

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань
e-mail: a.isyangulova@rambler.ru

Цель. Анализ показателей выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), происшедших из «передней» и «средней» кишки, в зависимости от степени злокачественности.

Материалы и методы. В период с 2011 по март 2018 г. в ГАУЗ РКОД МЗ РТ наблюдалось 135 больных с НЭО ЖКТ, происшедших из «передней» и «средней» кишки, что составляет 3,1% из общего числа опухолей данных локализаций. Одинаково часто встречались у мужчин и женщин (44 и 56% соответственно). Средний возраст пациентов – 56 лет (от 24 до 82 лет). Большинству пациентов на момент постановки диагноза была выставлена IV стадия заболевания (58 пациентов – 43%), 49 (36,3%) имели I стадию, 19 (14%) – II стадию, 9 (6,7%) – III стадию.

Результаты. НЭО поджелудочной железы (ПЖ) составили 50 наблюдений (37%). Самым частым вариантом был высокий дифференцированный процесс G1 (27 пациентов или 54%). На втором месте по частоте встречаемости – низкая дифференцировка G3 – 10 пациентов (20%). У 9 пациентов – G2 (18%), у 4 (8%) – Gx. В группе с более благоприятным прогнозом с G1 1-летняя выживаемость достигла 83%, 3-летняя – 75%, 5-летняя – 57%. У пациентов с G2 1-летняя выживаемость составила 100%, 3-летняя – 14%, 5-летняя выживаемость не достигнута. В группе с G3 средняя выживаемость – 5,1 месяцев. 41 пациенту (30,4%) был диагностирован НЭО желудка. Распределение по степени злокачественности следующее: G1 – 15 пациентов (36,6%), G2 – 16 (39%), G3 – 10 (24,4%). При этом 1-, 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с G1 составила 100%. В группе G2: 1-летняя выживаемость – 93%, 3-летняя – 50%, 5-летняя выживаемость не была достигнута. В группе G3: 1-летняя выживаемость – 22%, 3-летняя – 12,5%, 5-летняя выживаемость не достигнута. НЭО тонкой кишки выявлены у 32 пациентов (23,7%). При этом G1 дифференцировка опухоли встречалась у 23 пациентов (71,9%), G2 – у 7 (21,9%), G3 – у 2 (6,2%). В группе G1 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 100%. У пациентов с G2 1-летняя выживаемость наблюдалась у 60% пациентов, 3-летняя – у 33%, 5-летняя выживаемость не достигнута. В группе G3 1-, 3- и 5-летняя выживаемость также составила 100%. У 12 пациентов (8,9%) выставлен диагноз НЭО печени, метастазы НЭО в печень без первичного очага. По степени злокачественности: G1 – у 3 пациентов (25%), G2 – у 5 (41,6%), G3 – у 3 (25%), Gx – у 1 (8,4%). По группе G1: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 100%, по группе G2: 1-летняя – 50%, 3-летняя – 50%, 5-летняя – не была достигнута. В группе G3 выживаемость не была рассчитана, так как средняя выживаемость составила всего 13 месяцев.

Заключение. Наиболее важным прогностическим фактором НЭО является степень дифференцировки опухолевого процесса. Повышение степени злокачественности сопровождается снижением выживаемости. НЭО с G3 является неблагоприятной формой с агрессивным течением процесса. Средняя выживаемость в этой группе – от 5,1 до 13 месяцев в зависимости от локализации первичного процесса.

Анализ использования лапароскопических технологий при операциях у пациентов старческого возраста с КРР

А.Н. Zubov

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: sokolsz07@mail.ru

Цель. Анализ опыта применения лапароскопически ассистированных операций у больных старческого возраста.

Материалы и методы. В период 2017 г. и первый квартал 2018 г. на базе 7-го онкологического отделения ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера №1» (КОД №1) г. Краснодара выполнено 223 лапароскопически ассистированных вмешательств по поводу КРР. Из них отобрано для сравнительного анализа 52 пациентов старческого возраста. Распределение по стадиям: I ст. – 8, II А ст. – 222, II В ст. – 3, III А ст. – 4, II В ст. – 10, III С ст. – 3, IV ст. – 2. Для сравнительного анализа в случайном порядке отобрано 50 историй болезней пациентов того же возраста, но с лапаротомным доступом по поводу КРР. Распределение по стадиям: I ст. – 10, II А ст. – 13, II В ст. – 5, III А ст. – 8, III В ст. – 5, III С ст. – 5, IV ст. – 4. Сравнительный анализ проведен по следующим характеристикам: длительность операции, кровопотеря, необходимость конверсии, длительность послеоперационного периода, наличие осложнений, наличие опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях резекции.

Результаты. Длительность операции при лапаротомически ассистированных вмешательствах от 105 до 320 мин. Средний показатель – 186,2 мин. Длительность операции при лапаротомном доступе – от 90 до 340 мин. Средний показатель – 178,3 мин. Объем кровопотери при лапароскопических операциях от 50 до 250 мл. Средний показатель – 125,2 мл. Объем кровопотери при лапаротомном доступе – от 100 до 550 мл. Средний показатель – 285 мл. В 2 (3,8%) случаях выполнена конверсия по поводу плотного паратуморозного инфильтрата. Осложнения в послеоперационном периоде: выявлено 1 (1,9%) осложнение у пациента с лапароскопической техникой операции – гематома малого таза. У лиц с лапаротомным доступом зарегистрировано также 1 (2%) осложнение – несостоятельность сигмоэктомического анастомоза. Среднее количество койко-дней после операции в первой группе составляет 9,5, во второй группе – 14,7. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 100% случаях во всех исследуемых группах дистальные и проксимальные края резекции не давали опухолевого роста.

Заключение. В отношении пациентов старческого возраста применимы лапароскопические технологии для хирургического лечения КРР. При небольшом повышении времени оперативного вмешательства, получаем более благоприятные показатели объемов кровопотери, осложнений и снижение койко-дней, проведенных больными после операции. Кроме того, не нарушаются онкологические принципы оперативного вмешательства при КРР.

Сравнительный анализ операционного и послеоперационного периода видеондоскопической хирургии у пациентов старческого возраста

А.Н. Zubov

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: sokolsz07@mail.ru

Цель. Сравнительный анализ особенностей операционного и послеоперационного периода у пациентов старческого возраста с одной стороны и больных моложе 75 лет с другой стороны при видеондоскопических операциях по поводу КРР.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера №1» г. Краснодара (КОД №1) 7 онкологического отделения за 2017 г. и первый квартал 2018 г. выполнено 223 операций с использованием лапароскопических технологий. С целью выявления различий в операционном и послеоперационном периодах, пациенты были разбиты

на две группы: 1 группа – пациенты старческого возраста (51), 2 группа – больные, моложе 75 лет (171). Распределение по стадиям больных старческого возраста: I ст. – 8, II А ст. – 22, II В ст. – 3, III А ст. – 3, III В ст. – 10, III С ст. – 3, IV ст. – 2. Распределение пациентов из второй группы по стадиям: I ст. – 23, II А ст. – 35, II В ст. – 26, III А ст. – 29, III В ст. – 32, III С ст. – 15, IV ст. – 11. Сравнительный анализ проведен по следующим характеристикам: длительность операции, кровопотеря, необходимость конверсии, длительность послеоперационного периода, наличие осложнений, наличие опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях резекции.

Результаты. Длительность операции в первой группе от 105 до 320 мин. Средний показатель – 178,3 мин. Длительность операции во второй группе – от 90 до 320 мин. Средний показатель – 199,8 мин. Объем кровопотери у больных старческого возраста – от 50 до 250 мл. Средний показатель – 125,2 мл. Объем кровопотери у лиц моложе 75 лет – от 50 до 300 мл. Средний показатель – 128,7 мл. У старческого возраста больных в 2 (4%) случаях выполнена конверсия по поводу плотного паратуморозного инфильтрата. Во второй группе выполнено 6 (3,5%) конверсии по следующим причинам: технические сложности при отхождении от семенных пузырьков, сильный спаечный процесс, недостаточная длина трансплантата. Осложнения в послеоперационном периоде: выявлено 1 (2%) осложнение у пациента из первой группы – гематома малого таза. Во второй группе отмечено 5 (2,9%) осложнений – послеоперационное кровотечение, несостоятельность сигморектального анастомоза-2, тромбоз сосудов низведенной сигмовидной кишки. Спаечная тонкокишечная непроходимость. Среднее количество койко-дней после операции в первой группе составляет 9,5 во второй группе – 7,6. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 100% случаях во всех исследуемых группах дистальные и проксимальные края резекции не давали опухолевого роста.

Заключение. При анализе нашего опыта лапароскопических операций у больных с КРР старше 75 лет, в сравнении с пациентами более молодого возраста, не удалось выявить значимых различий в операционном и послеоперационном периодах. Исходя из этого, считаем, что видеоэндоскопические операции не только не противопоказаны лицам старческого возраста, но и более предпочтительны, учитывая более раннюю активизацию и восстановление больного.

Возможная взаимосвязь активации разных систем факторов роста с гистологическими особенностями опухолей желудка

Е.И. Сурикова, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, И.А. Горюшинская, В.А. Бандовкина, Ю.А. Погорелова, Л.А. Немашкалова, Д.Е. Медведева, Г.В. Каминский, С.А. Малинин, И.С. Тищенко, Л.Х. Чалхадян, О.И. Кит

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель. Перстневидноклеточный рак желудка (ПКР) имеет неблагоприятный прогноз выживаемости и эффективности лечения по сравнению с аденокарциномой желудка (АК). Одной из причин агрессивного течения ПКР является его диффузный, инвазивный тип роста, который может быть обусловлен особенностями функционирования различных путей сигнализации. Важную роль в развитии рака желудка играют

системы инсулинзависимых факторов роста 1 и 2 (IGF-I и IGF-II), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), и особенно система рецепторов эпидермального фактора роста, в частности EGFR, и его лиганд EGF. Целью было сравнительное исследование уровня VEGF-A, EGF, растворимой формы sEGFR, IGF-I и IGF-II при АК и ПКР в опухолевой и визуально неизменной (интактной) ткани желудка.

Материалы и методы. В опухолевой и визуально неизменной ткани желудка, полученных при хирургическом лечении 15 больных АК и 10 больных ПКР желудка (T2-4N0-2M0, G2-G3, средний возраст $62,8 \pm 2,38$), стандартными ИФА методами определяли концентрации VEGF-A, EGF, sEGFR, IGF-I, IGF-II.

Результаты. Интактная ткань желудка при АК и ПКР не имела различий по уровню VEGF-A, IGF-I и IGF-II, концентрации EGF и sEGFR были значимо ниже в 2,9 и в 1,5 раза при ПКР, чем при АК. В ткани АК уровень VEGF-A был выше в 2,3 раза, уровни EGF и sEGFR не отличались, а уровни IGF-I и IGF-II снижены в среднем в 2 раза по сравнению с интактной тканью. В ткани ПКР уровни VEGF-A и IGF не отличались от соответствующей визуально неизменной ткани желудка, уровни EGF и sEGFR были повышены в 2,9 и в 1,8 раз соответственно. При этом в опухоли ПКР уровень VEGF-A был в 2,6 раза ниже, а уровни IGF-I и IGF-II были выше в среднем в 2 раза, чем в опухоли АК.

Заключение. В опухолевых и визуально интактных тканях при АК G2-G3 и ПКР желудка были выявлены значительные различия в уровнях VEGF-A, IGF-I и IGF-II и компонентов системы EGF. Возможно, большая активность систем EGF и IGF при ПКР связана с особенностями диффузного роста и происхождением из нейроэндокринных клеток, что служит аутокринно/паракринной регуляции инвазивного роста. АК, имеющая солидное строение, в большей степени нуждается в неоангиогенезе, который осуществляется преимущественно системой VEGF.

Особенности функционирования системы проангиогенных цитокинов в опухолях желудка различной гистологической структуры

Е.И. Сурикова, Е.М. Франциянц, И.А. Горюшинская, Ю.А. Погорелова, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, А.А. Маслов, Д.Е. Медведева, Г.В. Каминский, С.А. Малинин, И.С. Тищенко, Л.Х. Чалхадян, О.И. Кит

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель. Изучить функционирование системы проангиогенных цитокинов (VEGF-A, его растворимый рецептор sVEGF-R1, а также мультипотентный цитокин TGF- β 1, модулирующий стромальные реакции ангиогенеза) в тканях опухолей желудка в зависимости от гистологического типа – аденокарциномы (АК) и перстневидно-клеточного рака (ПКР).

Материалы и методы. Концентрации VEGF-A, sVEGF-R1 и TGF- β 1 определяли стандартными ИФА методами в тканях опухоли, перитуморальной зоны и визуально неизменной ткани желудка, полученных при хирургическом лечении 15 пациентов с АК (T2-4N0-2M0, G2-G3, 50-84 лет) и 10 пациентов с ПКР желудка, сопоставимых по полу, возрасту и распространенности процесса.

Результаты. Концентрации VEGF-A, sVEGF-R1 and TGF- β в визуально неизменной ткани при АК значимо не отлича-

лись от значений при ПКР. Концентрация VEGF-A в ткани АК была значимо выше в 2,3 раза, чем в визуально неизменной ткани и выше в 1,8 раза, чем в перитуморальной зоне АК. Концентрация VEGF-A в ткани ПКР значимо не отличалась от значений в визуально неизменной ткани и соответствующей перитуморальной зоне. Однако она была значимо ниже в 2,6 раза по сравнению с опухолевой тканью АК. Не обнаружено значимых изменений концентрации sVEGF-R1 при АК и ПКР. Концентрация TGF- β 1 в ткани АК была значимо выше в 3,2 раза по сравнению с визуально неизменной тканью и в 2,6 раза по сравнению с перитуморальной зоной. Концентрация TGF- β 1 в ткани ПКР не отличалась от значений в визуально неизменной ткани и соответствующей перитуморальной зоне. При этом концентрация TGF- β 1 в ткани ПКР была значимо ниже в 3,2 раза, чем при АК.

Заключение. Обнаружен значительно более низкий уровень проангиогенных цитокинов VEGF-A и TGF- β 1, а также sVEGF-R1 в опухолевой ткани ПКР в отличие от опухолевой ткани АК желудка. Это может быть связано с биологической особенностью данного гистотипа рака желудка – диффузный рост, в отличие от солидного строения АК, и может свидетельствовать об отсутствии необходимости формировать собственную сосудистую сеть при ПКР.

Оценка эффективности предоперационной химиолучевой и лучевой терапии на резектабельность опухоли нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки

В.Б. Каушанский, Р.А. Мурашко, М.В. Бублик, И.Н. Василенко, А.В. Виниченко, Н.В. Доронин, Р. М-А. Ширалиев, С.К. Хондзия

Место работы: ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» МЗ Краснодарского Края, Краснодар
e-mail: vv_kaushanskiy_61@mail.ru

Цель. Оценить эффективность предоперационной химиолучевой и лучевой терапии на резектабельность опухоли нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки.

Материалы и методы. Всем пациентам с неoadъювантным лечением проводился курс конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе «ELEKTA Synergy» на прямую кишку, мезоректальную клетчатку, крестцовые, внутренние подвздошные л/у (при Т4 и на наружные подвздошные л/у; паховые л/у облучаются при прорастании опухоли ниже зубчатой линии) с проведением 3D-визуализации и верификации укладки с помощью системы XVI. Подводимая суммарная очаговая доза, эквивалентна 44–50 Гр при условии традиционного фракционирования. Одновременно с началом лучевого лечения проводился четырехдневный курс химиотерапии: 5-фторурацил 425 мг/м², в/в, струйно; лейковорин 20 мг/м², в/в, капельно, на фоне сопроводительной терапии или капецитабин 1650 мг/м² внутрь на протяжении всего курса лучевого лечения. Обязательно в качестве радиомодификации лучевого лечения проводились сеансы локальной гипертермии на малый таз на аппарате Celsius. В отделении колопроктологии нашего лечебного учреждения за период с 2016 по 2017 г. хирургическое вмешательство выполнено 125 пациентам с данной локализацией опухолевого процесса. Возраст пациентов – от 32 до 81 года, из них мужчин – 72 человека (57,6%), женщин – 53 (42,4%). Предоперационная дистанционная лучевая терапия проведена 60 пациентам (48%), предоперационная химиолучевая терапия – 65 (52%).

Результаты. Передняя резекция прямой кишки проведена 73 больным (58,4%), в том числе 3 паллиативные (2,4%). Из них лапароскопических – 23 (31,5% от передних резекций). Экстирпация прямой кишки проведена 49 (39,2%), в том числе 2 паллиативные (1,6%). Из них лапароскопических – 5 (10,2%). Брюшно-анальная резекция – 1 (0,8%). Эксплоративная лапаротомия – 1 (0,8%) и одна лапаротомия с наложением сигмостомы (0,8%). Анализ результатов послеоперационного гистологического исследования показал наличие патоморфоза опухоли I–II степени у 73 пациентов (58,4%), III–IV степени – у 25 (20%). У 27 пациентов (21,6%) данных о постлучевом патоморфозе не получено.

Заключение. Использование предоперационной химиолучевой и лучевой терапии повышает возможность сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке.

Распределение аллелей полиморфных генов цитокинов и их рецепторов у больных раком толстого кишечника с тканевой эозинофилией

К.И. Янкович^{1,2}, А.И. Дмитриева^{1,2}, Ю.В. Колобовникова¹, О.И. Уразова¹, В.В. Новицкий¹, И.Л. Пурлик^{1,2}, Л.М. Рябова²
Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск
e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Цель. Изучить распределение аллелей полиморфных генов цитокинов CCL11 (-384A>G), IL5 (-703C>T) и их рецепторов CCR3 (-51T>C), IL5RA (-80G>A) у больных раком толстого кишечника с опухолеассоциированной тканевой эозинофилией.

Материалы и методы. Обследовано 214 пациентов с диагнозом рак толстого кишечника, которые были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия тканевой эозинофилии (104 и 110 человек соответственно). Выделение геномной ДНК проводили из образцов тканей, полученных с границы резекции (нормальная ткань) при операционном вмешательстве. Генотипирование образцов ДНК по полиморфным сайтам изучаемых генов осуществляли путем ПДРФ-анализа продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома, с последующей визуализацией в УФ-свете.

Результаты. В результате проведенного генотипирования пациентов по полиморфизму гена IL5 (-703C>T) установлено, что среди больных раком толстого кишечника с эозинофилией достоверно чаще встречались носители гомозиготного генотипа CC и аллеля C, реже – носители генотипа TT и аллеля T. Установлена положительная ассоциация гомозиготного генотипа CC (OR=2,06 (1,19–3,55)) и аллеля C (OR=1,84 (1,21–2,80)) с развитием опухолеассоциированной тканевой эозинофилии. Анализ распределения генотипов и аллелей гена CCR3 (-51T>C) показал наличие статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от наличия опухолеассоциированной тканевой эозинофилии. У больных раком толстого кишечника выявлена положительная ассоциация гомозиготного генотипа CC (OR=2,49 (1,03–6,05)), а также аллеля C (OR=1,87 (1,23–2,85)) с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани. В ходе проведенного молекулярно-генетического исследования достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма генов CCL11 (-384A>G) и IL5RA (-80G>A) у пациентов с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани и без нее выявлено не было.

Заключение. Установлена ассоциация эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани с носительством генотипа СС и аллеля С полиморфизма гена CCR3 (-51T>C) и генотипа СС и аллеля С полиморфизма гена IL5 (-703C>T). Результаты молекулярно-генетического исследования указывают на генетически детерминированный характер эозинофилии при раке толстого кишечника. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (соглашение № 14. W01.17.842-МД) и ведущих научных школ Российской Федерации (соглашение № 14. W02.16.7906-НШ).

Анализ использования лапароскопически- и робот-ассистированных технологий при операциях у пациентов с КРР

Р.А. Мурашко, Е.А. Ермаков, В.Б. Каушанский, Р.М.-А. Ширлиев, А.Н. Зубов

Место работы: ГБУЗ КОД № 1, Краснодар

e-mail: g-unit@bk.ru

Цель. Сравнительный анализ опыта применения лапароскопически- и робот-ассистированных операций у пациентов с КРР.

Материалы и методы. В период 2017 г. и первый квартал 2018 г. на базе 5-го, 7-го онкологических отделений ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера № 1» (КОД № 1) г. Краснодара выполнено 275 лапароскопически- и 60 робот-ассистированных вмешательств по поводу КРР. Для сравнительного анализа в случайном порядке отобрано по 50 историй болезней пациентов с данными методами вмешательств. Распределение по стадиям (лапароскопически-ассистированные): Iст. – 8, IIст. – 28, IIIст. – 14. Распределение по стадиям (робот-ассистированные): Iст. – 18, IIст. – 25, IIIст. – 7. Сравнительный анализ проведен по следующим характеристикам: длительность операции, кровопотеря, необходимость конверсии, длительность послеоперационного периода, наличие осложнений, наличие опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях резекции.

Результаты. Длительность операции при лапароскопически-/робот-ассистированных вмешательствах от 105/150 до 320/400 мин. Средний показатель – 212/275 мин. Объем кровопотери при лапароскопически-/робот-ассистированных операциях от 50/50 до 250/200 мл. Средний показатель – 125,2/110 мл. В 2 (1%) случаях выполнена конверсия по поводу плотного паратуморозного инфильтрата при лапароскопических операциях. В 3 (1,5%) случаях выполнена конверсия по поводу местнораспространенного процесса. Осложнения в послеоперационном периоде: выявлено 1 (2%) осложнение у пациента с лапароскопической техникой операции – гематома малого таза. У лиц с применением робото-техники зарегистрировано 2 (4%) осложнения – несостоятельность сигмо-ректального анастомоза. Среднее количество койко-дней после операции в первой группе составляет 9,5, во второй группе – 9. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 100% случаях, во всех исследуемых группах, дистальные и проксимальные края резекции не давали опухолевого роста.

Заключение. В отношении применения лапароскопически- и робот-ассистированных операций для хирургического лечения КРР, значимой разницы не выявлено, приведенные выше критерии сопоставимы. Но исходя из нашего опыта, робот-ассистированные операции, несмотря на увеличение временного фактора, позволяет более прецизионно выполнять оперативные вмешательства.

Клинические варианты течения рак желудка

А.В. Власов, Р.И. Мошуров

Место работы: Воронежский медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

e-mail: salodin@rambler.ru

Цель. Систематизировать особые варианты клинического течения рака желудка.

Материалы и методы. Ретроспективное изучение анамнестических данных 30 больных раком желудка, получившим радикальное лечение в 2016–2018 гг. Сроки от первого обращения к медицинскому работнику до постановки диагноза составляли более 6 месяцев, что продемонстрировало незнание врачами неонкологического профиля клинических вариантов течения рака желудка.

Результаты. Булимическая форма своевременно не диагностирована у 1 больного, который прогрессивно терял в массу тела при повышенном аппетите. Морфологическое исследование операционного материала – диффузно-инфильтративная форма рака. Метастатическая форма своевременно не диагностирована у 2 больных. Манифестировали метастазы в подкожную клетчатку правого предплечья и 1-й поясничный позвонок. Больные курировались невропатологом и хирургом без обследования желудка. Анемическая форма рака своевременно не диагностирована у 6 больных, которые получали лечение у гематолога с временным восстановлением картины крови без обследования желудка.

Кардиологическая форма своевременно не диагностирована у 5 больных с кардиальным раком желудка в возрасте 62–67 лет. Больные наблюдались у кардиолога, получали кардиотропную терапию без обследования желудка. Отечная форма несвоевременно диагностирована у 4 пациентов с раком антрально-пилорического отдела желудка. Пациенты получали лечение у терапевта по поводу кардиологической патологии. Фибрильная форма отмечена у 1 больного раком желудка, который длительное время обследовался и лечился у терапевта и инфекциониста.

Заключение. Таким образом, у более чем 50% исследованных больных раком желудка, допущены диагностические ошибки из-за незнания клинических вариантов течения опухолевого процесса («масок» рака желудка). Необходим онкологический всеобуч врачей неонкологического профиля. Это позволит избежать длительность обследования и диагностические ошибки.

Анализ экспрессии белков аутофагии m-TOR и Beclin-1 в опухолях у пациентов с колоректальной карциномой

К.В. Рачковский¹, С.В. Вторушин^{1,2}, С.Г. Афанасьев², Н.В. Крахмаль^{1,2}, С.С. Наумов¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск; ²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский НИИМЦ», Томск

e-mail: kirillvr@yandex.ru

Цель. Провести анализ экспрессии белков аутофагии m-TOR и Beclin-1 в опухолях и оценить их связь с частотой лимфогенного метастазирования у больных колоректальной карциномой.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 пациентов с колоректальным раком в стадии T1-4N0-3M0, которые находились на лечении в отделении торакоабдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИИМЦ в период с 2012 по 2015 г. Средний возраст больных на момент установки диагноза составил

59,7±4,3 лет. В послеоперационном периоде 48 пациентам была проведена адъювантная химиотерапия по стандартным схемам. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал, оценивалась глубина инвазии опухоли, края резекции, удаленные регионарные лимфатические узлы.

Гистологический тип новообразования устанавливался на основании классификации ВОЗ (2013). При этом среди изученного материала гистологический тип аденокарциномы был установлен у 92 пациентов (87,6%), в оставшихся 13 случаях (12,4%) были диагностированы редкие гистологические подтипы новообразования (муцинозная карцинома, карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой). Иммуногистохимическое исследование проводилось на ткани первичной опухоли. Использовались антитела к Beclin-1 (Abcam, Anti-beclin 1 antibody, кроличьи поликлональные) и mTOR (Spring Bioscience, Rabbit Anti-Human TOR Polyclonal Antibody). Экспрессия вышеуказанных белков оценивалась методом Histo-score. Для обработки данных применялся пакет программ Statistica 10.

Результаты. Анализ частоты лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии m-TOR в цитоплазме опухолевых клеток выявил достоверно значимую связь между данными параметрами. Было показано, что наличие метастатического поражения (N) в регионарных лимфатических узлах значимо чаще регистрируется при негативной экспрессии m-TOR в первичной опухоли ($\chi^2=4,4$; $p=0,04$). Кроме того, нами была обнаружена связь между процентом опухолевых клеток с позитивной экспрессией m-TOR и наличием регионарных метастазов. Так, у пациентов с наличием метастатического поражения лимфатических узлов был выявлен более низкий процент экспрессии этого маркера в клетках аденокарциномы, в сравнении со случаями, при которых метастазов не наблюдалось ($57,3\pm 13,9$ и $79,6\pm 24,1$ соответственно; $F=4,5$; $p=0,03$). Однако наличие или отсутствие экспрессии белка Beclin-1 в клетках первичной опухоли значимо не было сопряжено с состоянием регионарных лимфатических узлов. Также нами не было выявлено достоверной связи процента экспрессии белка Beclin-1 с параметрами лимфогенного метастазирования (уровень экспрессии маркера в первичной опухоли в группах N0 и N соответственно: $24,5\pm 26,1$ и $19,2\pm 20,9$ соответственно, $F=1,2$, $p=0,2$).

Заключение. В результате данного исследования была установлена взаимосвязь между сниженной экспрессией белка аутофагии m-TOR и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов у пациентов с операбельным колоректальным раком. Полученные данные отчетливо демонстрируют тот факт, что снижение или утрата активности процессов аутофагии в опухоли сопровождается реализацией механизмов лимфогенной диссеминации, которая является предиктором неблагоприятного течения заболевания.

Результаты применения трансартериальной химиоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке промежуточной (BCLC B) стадии: опыт регионального онкологического центра

И. Б. Уваров, А. Н. Иванов, А. О. Седельников, О. М. Асипович
Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) стадии B по BCLC.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 22 пациентов с ГЦР, которым выполнили ТАХЭ в Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодар в период 2015–2017 гг. Преобладали пациенты мужского пола – 73% (16 человек), 27% – женщин (6 человек), средний возраст – 62,4 года. Оценку эффективности производили по критериям RECIST, вычисляли медиану общей выживаемости (МОВ). Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 8.0, МОВ оценивали методом Каплана-Майера, уровень статистической значимости считался достоверным при $p<0,05$.

Результаты. Большинство пациентов (19/22, 86,4%) имели множественные узлы, размеры которых варьировали от 2,7 до 8,3 см (средний $8,6\pm 3,9$ см). У 3 (3/22, 13,6%) имелся одиночный узел большого диаметра. Количество курсов ТАХЭ варьировало от 1 до 5, всего выполнено 46 процедур ТАХЭ. Операции выполняли на рентген-установке «С-дуга» PHILIPS BV-Pulsera под местной анестезией. В качестве эмболизирующей составляющей использовали: липиодол 5,0–10,0 мл (во всех случаях) и микросферы (насыщаемые и ненаасыщаемые, от 100 до 500 мкм). В качестве химиопрепарата выступал доксорубин в дозировке 100 мг. В раннем периоде после ТАХЭ у всех пациентов отмечался в той или иной степени выраженный постэмболизационный синдром (ПЭС), основными проявлениями которого были тошнота, рвота, фебрильная температура в течение 1–3 суток, боли в правом подреберье от слабой до умеренной интенсивности.

Лабораторно отмечали умеренно выраженный лейкоцитоз, повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. ПЭС купировали во всех случаях консервативными мероприятиями. Осложнения со стороны пункции бедренной артерии отмечены у 1 пациента в одном случае (1/46 процедур, 2,2%) – гематома, купировано консервативно. Ответ опухоли на лечение по критериям RECIST распределился следующим образом: полного ответа не зарегистрировано ни в одном случае, частичный ответ – 7 (31,8%), стабилизация – 13 (59,1%), прогрессирование – 2 (9,1%). Медиана ОБ составила 16,1 мес., 1-годичная выживаемость – $61,1\pm 12,1\%$, 5-летняя выживаемость не достигнута.

Заключение. Использование ТАХЭ при ГЦР стадии B по BCLC является безопасным и эффективным методом локального лечения этой группы пациентов. ТАХЭ позволило добиться частичного ответа и регрессии опухоли у 90,9% пациентов, медианы общей выживаемости – 16,1 мес. Учитывая разнородность результатов лечения внутри группы, целесообразно продолжить исследования по индивидуализации лечебных подходов, в частности, комбинации ТАХЭ с другими методами локального воздействия и системной таргетной терапией.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Современные возможности хирургического лечения и реабилитации больных с опухолями гортаноглотки и устья пищевода

П. В. Кононец, Е. Н. Новожилова, А. В. Сороколетов, И. Ф. Чумаков, Д. Ю. Каннер, Д. А. Матвеев
Место работы: ГБУЗ Московская городская онкологическая больница №62, Москва
e-mail: E-Novozhilova@yandex.ru

Цель. Разработка технологии лечения и реабилитации больных раком гортаноглотки и шейного отдела пищевода.

Материалы и методы. В настоящее время в России рак гортаноглотки у 80–85% больных диагностируют в IV стадии. У 20% из этих больных отмечается распространение опухоли на устье пищевода. Пятилетняя выживаемость по данным ряда отечественных и зарубежных авторов не превышает 20–30%.

Ранее этих больных считали инкурабельными и либо отказывали им в лечении, либо проводили паллиативную химиолучевую терапию. Если же хирурги выполняли такому больному операцию, то, как правило, она заканчивалась формированием фарингостомы, эзофагостомы и трахеостомы, а в дальнейшем требовалась многоэтапная пластика.

В последние годы, благодаря достижениям пластической хирургии, появилась возможность выполнять радикальные хирургические вмешательства у этой категории больных с одномоментным восстановлением пищевода. При распространении опухоли на устье пищевода выполняют ларингофарингэктомию: удаляют гортань, резецируют глотку и шейный отдел пищевода. Образовавшийся дефект, как правило, замещают сегментом тощей или толстой кишки на микрососудистых анастомозах или стеблем, выкроенным из большой кривизны желудка. Однако, лишившись гортани, пациент теряет возможность общения с окружающими посредством звуковой речи. Восстановление голоса у больных после ларингофарингэктомии ранее считалось невозможным. Это объяснялось тем, при этой операции удаляется глоточно-пищеводный сегмент и в том числе *m. cricopharyngeus*, при сокращении которой формируется псевдоглоточная щель (*neoglottis*). Однако, на практике нам удалось восстанавливать голос.

Результаты. С 1999 по 2018 г. в Московской городской онкологической больнице №62 было выполнено 104 ларингофарингэктомии с круговой резекцией глотки и шейного отдела пищевода с пластикой сегментом тощей кишки на микроанастомозах. Мы выполнили протезирование 22 пациентам. При этом отсроченная методика была применена у 16 (в сроки от 5 мес. до 9 лет), а первичная – у 6. При помощи эндоскопической техники нам удалось расшифровать этот механизм. Оказалось, что фонация у больных с кишечной пластикой обусловлена не сокращением *m. cricopharyngeus* (как после ларингэктомии), а происходит за счет вибрации складок пересаживаемой кишки. При проведении спектрального анализа голоса было установлено, что разборчивость речи у этих пациентов хуже, чем у «обычных больных после ларингэктомии»: темп речи и частота основного тона ниже, длительность фонации меньше, голос на октаву ниже обычного и имеет «влажный оттенок».

Однако нами впервые была доказана возможность восстановления голосовой функции даже у этой тяжелой категории больных, что несомненно способствовало улучшению качества их жизни. В настоящее время нами разработана методика сохранения гортани при опухолях шейного отдела пищевода. Она заключается в сохранении сосисо-нервных пучков гортани и резекции глотки на уровне грушевидных синусов. Профилактически мы накладываем трахеостому. Выкраиваем сегмент тощей кишки и на микрососудистых анастомозах, безудаления гортани, подшиваем проксимальный его конец к слизистой грушевидных синусов, а дистальный к резецированному пищеводу.

Заключение. Данная методика применена нами у 2 пациентов, что позволило получить хорошие функциональные результаты.

Роль лучевой терапии в лечении локализованного рака гортани после органосохраняющих операций

И. М. Гукасян

Место работы: ГБУЗ СОКОД, Самара

e-mail: irinagukasyan@list.ru

Цель. Оценить отдаленные результаты применения конформной лучевой терапии при комбинированном лечении локализованного рака гортани.

Материалы и методы. В течение 2014–2017 гг. органосохраняющая операция выполнена 98 пациентам. С 2014–2017 гг. на базе ГБУЗ СОКОД послеоперационная дистанционная лучевая терапия проведена: 1 группа – 34 (34,7%) пациентам (R0); 2 группа – 29 (29,6%) (R1); 3 группа – 35 (35,7%) пациентов, которым проведено оперативное лечение без курса послеоперационной лучевой терапии.

Из 98 больных анализируемых групп соотношение мужчин и женщин составило: в 1-й группе 33:1, во 2-й группе 28:1, в 3-й группе 11:1. Средний возраст составил: в 1-й группе – 55,7±1, во 2-й – 53,4±1, в 3-й группе – 56,2±1 ($p>0,05$). В 1-й группе с G1 – 25 (73,6%), во 2-й – 11 (37,9%), в 3-й – 19 (54,3%). С G2: 1-я группа – 6 (17,6%), 2-я – 14 (48,3%), 3-я – 14 (40%). С G3: в 1-й группе – 3 (8,8%), во 2-й – 4 (13,8%), в 3-й – 2 (5,7%). С 1-ой стадией в 1-й группе было пролечено 27 (79,4%) пациентов, со 2-ой стадией – 7 (20,6%). Во 2-й группе 26 (89,6%) – с 1-й стадией, 3 (10,4%) – со 2-й стадией. В 3-й группе с 1-й стадией – 21 (60%), со 2-й – 14 (40%).

Дистанционная лучевая терапия была проведена пациентам из 1-й и 2-й групп. Суммарные очаговые дозы лучевой терапии составили от 40 до 70 Гр, в среднем – 57 Гр.

Результаты. Местный рецидив возник: в 1-й группе – 0 (0%), во 2-й – у 3 (10,1%) пациентов ($p=0,04$), в 3-й – у 6 (17,1%) ($p=0,03$). Время до прогрессии составило 6–28 мес. в обеих группах. Во 2-й группе умер 1 (3,4%) пациент, в 3-й – 2 (5,7%). Среднее время до прогрессирования – 16,6 мес. Общая трехлетняя выживаемость составила: для 1-й группы – 100%, для 2-й – 89,9%, для 3-й – 82,9%. Общая выживаемость $p=0,04$. Безрецидивная трехлетняя выживаемость: 100% – для 1-ой, 96,6% – для 2-й, 94,3% – для 3-й групп. Безрецидивная $p=0,05$.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение конформной лучевой терапии после органосохраняющей операции при раке гортани позволяет значительно улучшить безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с группой, где проводилось только хирургическое лечение. Лучевая терапия при раке гортани с R1 на этапе комбинированного лечения позволяет уменьшить риск развития рецидива после органосохраняющей операции.

Определение экспрессии молекулярных маркеров как способ выделения патогенетических и прогностических подгрупп больных плоскоклеточным раком головы и шеи

А. И. Стукань^{1,2}, О. Ю. Чухрай¹, В. А. Порханов^{2,3}, В. Н. Бодня^{2,3}, Р. А. Мурашко^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ²Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; ³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая

клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского»
Минздрава Краснодарского края, Краснодар
e-mail: @bk.ru

Цель. Оценить возможность использования экспрессии молекулярных маркеров p53 и p16INK4a для установления клиничко-морфологических и прогностических различий в подгруппах больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии p16 и p53 гистоблоков 55 больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с использованием моноклональных антител к p16 (clone INK4 BioGenex в разведении 1:25) и p53 (clone DO-7 DAKO в разведении 1:100). Оценка экспрессии p16: 0 (нет окрашивания), 1 (окрашено 1–10% опухолевых клеток), 2 (11–40%), 3 (41–70%) и 4 (>71%). Гиперэкспрессия p16 (p16-позитивность) – ядерное и/или цитоплазматическое окрашивание > 40% клеток (3 и 4 балла).

ИГХ-окрашивание p53 по степени ядерного окрашивания: 0 – отрицательно, менее 25% опухолевых клеток – 1, 25–50% опухолевых клеток – 2, 50–100% опухолевых клеток – 3. Гиперэкспрессия p53 устанавливалась при 3. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS statistics version 22. Достоверность различий клиничко-патогистологических характеристик в подгруппах p16-позитивных и p16-негативных статусов оценена методом распределения χ^2 по Пирсону (кхи-квадрат). Значение $p \leq 0,05$ было статистически достоверным. Общая выживаемость (ОВ) оценена методом Каплана – Майера, достоверность различий определена по логарифмическому ранговому критерию. Значение $p \leq 0,05$ было статистически достоверным.

Результаты. P16 ассоциирован с женским полом ($p=0,023$) и раком небных миндалин ($p<0,001$). Имеется тенденция взаимосвязи рака тела языка с низкой экспрессией p16 ($p=0,061$). P16 рак был неороговевающим ($p=0,008$). При p16 чаще выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах (N) ($p=0,029$). Выявлено преимущество по показателям 3-летней ОВ у p16 пациентов ($p=0,016$). Гиперэкспрессия p53 коррелировала с G2 ($p=0,021$), а p53<50% ассоциирован с раком тела языка ($p=0,004$). Ко-экспрессия p16 (3,4 балла) и p53 (3) встречалась при раке небных миндалин ($\chi^2=9,875$, $p=0,046$). Пятилетняя ОВ больных p16 раком ПРГШ достоверно выше, чем у p16-негативных пациентов ($p=0,048$). Пятилетняя ОВ больных раком ПРГШ с ко-экспрессией p16 (3,4 балла) и p53 (3) выше, чем в их отсутствии ($p=0,049$).

Заключение. Маркеры p16 и p53 могут быть использованы для разделения больных ПРГШ по клиничко-морфологическим и прогностическим характеристикам. Гиперэкспрессия p16 ассоциирована с вирусом папилломы человека и возможно выделить патогенетические группы по экспрессии p16. Больные с ко-экспрессией p16 (3,4 балла) и p53 (3) живут дольше, чем при отсутствии этого признака. Обосновано разделение больных ПРГШ на молекулярные подтипы по показателям 5-летней ОВ: 1) ко-экспрессия p16>40%, и p53 (3) – благоприятный прогноз; 2) ко-экспрессия p16<40% и p53 (0–2), p16<40% и p53 (3), p16>40% и p53 (3) – неблагоприятный прогноз.

Хирургические доступы для тиреоидэктомии и шейных лимфаденэктомий

К.В. Вабалайте, А.Ф. Романчишен, Ф.А. Романчишен

Место работы: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

e-mail: vabalayte@bk.ru

Цель. Целью данной работы стало улучшение функциональных и эстетических результатов боковой шейной диссекции.

Материалы и методы. До 1989 г. мы выполняли боковые шейные лимфаденэктомии (БШЛАЭ) пересечением грудно-ключичных мышц, но с сохранением внутренних яремных вен и добавочных нервов, а при распространении опухолей на эти структуры – операцию Крайла. В 1986 г. нами был предложен, а с 1989 г. регулярно использовался БШЛАЭ через змеевидный доступ. Применение разреза у 177 больных показало явное эстетическое превосходство качества рубца, что особенно важно, так как 86% оперированных – женщины. С 2007 г. у больных с длинной шеей мы предпринимаем БШЛАЭ из доступа MacFee.

Опыт применения последнего доступа у 77 больных показал, что он эстетичнее зигзагообразного, но требует большего напряжения, особенно у пациентов с избыточным весом. Мы запатентовали боковой косо-поперечный шейный доступ по ходу естественной складки шеи. Послеоперационный рубец, как показал опыт 47 операций, отсутствует на передней, наиболее заметной поверхности шеи, позволяет выполнять гемитиреоидэктомию, тиреоидэктомию, двухстороннюю центральную и селективную лимфаденэктомию под визуальным контролем возвратных нервов и околощитовидных желез. В отдаленные сроки после операций под нашим наблюдением находилось более 15 лет 1102 (84,9%) из 1298 оперированных по поводу дифференцированного рака ЩЖ в 1989 г. и позже.

Результаты. Изучение результатов лечения показало, что метастазы в зонах отрицательной биопсии шейных лимфатических узлов имелись в дальнейшем лишь в 1,5%. Повторные метастазы после БШЛАЭ отмечены у 4 (2,1%) больных. Рецидивы рака ЩЖ в случае резектабельности опухоли в момент первой операции выявлены только у 7 (0,63%) больных.

Заключение. На протяжении последних лет практики нашего Центра хирургии значительно усовершенствовали операционные доступы, технологию удаления ЩЖ и метастазов рака в шейные лимфатические узлы, улучшили эстетические и функциональные результаты, непосредственные и отдаленные исходы лечения пациентов злокачественными опухолями, не повышая финансовые затраты на лечение. Видеопрезентация «Доступ Mac Fee для боковой шейной лимфаденэктомии у больного раком щитовидной железы».

Восстановление речи в комплексной реабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей головы и шеи

М.Ш. Магомед-Эминов¹, О.С. Орлова^{2,3}, Д.В. Уклонская⁴, Ю.М. Хорошкова¹

Место работы: ¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Москва; ³Московский педагогический государственный университет, Москва; ⁴Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва
e-mail: d_uklonskaya@mail.ru

Цель. В настоящее время возможности медицинской помощи все чаще позволяют сохранить жизнь пациентам с онкологическими заболеваниями, а значимым показателем эффективности лечения становится качество жизни. Остро стоит вопрос о комплексной реабилитации, неотъемлемой частью которой являются мероприятия по восстановлению речи, учитывая калечащий характер хирургических вмешательств на органах

головы и шеи. В отечественной литературе изучаются вопросы коррекции речи, однако, практически отсутствуют данные о расстройствах других функций периферического отдела речевого анализатора. Между тем, в послеоперационном периоде распространены нарушения процесса приема пищи, что требует специальных мероприятий по их коррекции.

Материалы и методы. Цель исследования – определение взаимосвязи речевых нарушений и дисфагии у пациентов после операций по удалению опухолей головы и шеи, а также оптимизация коррекционно-педагогического воздействия в структуре комплексной реабилитации. В течение трех лет мы провели исследование с 56 пациентами онкологического отделения №2 (опухолей головы и шеи) НУЗ ЦКБ №2 имени Н.А. Семашко ОАО «РЖД». Их речевой статус изучался с помощью аудитивной оценки, опроса пациентов и близких. Их психологическое состояние и направленность мотивации – с помощью качественного интервью и смысло-нарративного анализа. Все пациенты отмечали нарушения вербальной коммуникации из-за анатомо-функциональных дефектов, неврологического дефицита, а также дисфагию различной степени. Коррекционно-педагогическая работа была направлена на нормализацию глотания, речевого дыхания, голоса и произношения.

Результаты. В результате проведенного комплекса восстановительных мероприятий: 50 пациентов (89%) достигли нормализации процесса приема пищи; 6 пациентов (11%) отметили его значительное улучшение. Устранение дисфагии почти всегда способствовало речевой реабилитации: 54 пациента (96%) достигли восстановления или значительного улучшения вербальной коммуникации за счет улучшения разборчивости речи при нормализации голосовой функции и произношения. Анализ качественных интервью показал: наиболее эффективно восстановление проходило у пациентов с мотивационной комбинацией высокого индекса ориентации на успех и низкого индекса ориентации на неудачу.

Заключение. Мы можем заключить, что эффективность речевой реабилитации повышается при проведении комплекса мероприятий, направленных на коррекцию дисфагии, а также при упорной работе пациента над собой вместе со специалистами и близкими, которая зависит от направленности мотивации и адекватной оценки новой для пациента жизненной ситуации. Проведение полного комплекса реабилитационных мероприятий позволит снизить инвалидизацию пациентов после хирургического лечения опухолей головы и шеи и вернуть их к привычному образу жизни.

Комбинированная морфобиомолекулярная модель прогноза папиллярного рака щитовидной железы

А.А. Иванов^{1,2}, А.М. Авдалян^{1,2}, А.Ф. Лазарев³, И.В. Вихлянов²
Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул; ³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул
e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Цель. Разработать комбинированную морфобиомолекулярную модель прогноза для больных ПРЩЖ на основании многофакторного анализа клинко-морфологических и молекулярно-биологических факторов.

Материалы и методы. В работу включено 89 пациентов с ПРЩЖ с известным прогнозом. Мутация р. Val600Glu (V600E) с. 1799T>A [COSMIC ID 475] 15 экзона гена BRAF

определялась с помощью аллель-специфичной ПЦР в реальном времени набором Real-time – PCR-BRAF – V600E («Биолинк»). ИГХ исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, «DAKO»), Bcl-2 (клон MKA 124, «DAKO»), P53 (клон DO7, «DAKO») и HSP70 (W27 «Diagnostic BioSystems») на тканевых матрицах. SISH метод проводился в автоматическом режиме в автостейнере BenchMark XT (Ventana) с помощью набора INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail. Прогноз оценивали кумулятивным способом Каплан-Мейера. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.

Результаты. Статистический анализ влияния изученных параметров на показатели выживаемости ПРЩЖ показал достоверно значимые критерии для прогноза: локализация HSP70 в клетках, стадия процесса, размер узла, экспрессия Ki-67 и Bcl2, инвазия в капсулу, возраст, гистологический вариант ПРЩЖ, копияность гена Her2, пол. Не значимыми параметрами оказались: метастазы в регионарных лимфоузлах, экспрессия p53, мутация BRAF V600E. Учитывая степень влияния вышеперечисленных критериев на 10-летнюю выживаемость для достоверно значимых параметров была введена балльная система оценки, где меньшему значению (допороговому), как показателю благоприятного прогноза, присваивался 0 баллов, а при превышении порогового значения цифры были поделены согласно значимости критерия χ^2 , при $p < 0,05$, на три группы (2, 1 и 0,5 баллов соответственно). В дальнейшем высчитывали общий суммарный балл для каждого случая индивидуально. Для выделения отдельных групп риска в просчете регрессионного анализа по Коксу и для возможности рандомизации было выделено 3 диапазона баллов просчета (от 0 до 4,5 баллов, от 5 до 8 и более 8,5). Полученные результаты показали, что в группе с диапазоном 0–4,5 баллов 10-летняя выживаемость составила $98,1 \pm 1,8\%$, от 5 до 8 баллов – $50 \pm 8,1$ и в группе с более 8,5 баллов – $6,3 \pm 9,2$ ($\chi^2 = 51,6$ при $p < 0,0000001$).

Заключение. Таким образом, проведенный анализ с включением 10 клинко-морфологических параметров в оценке 10-летней выживаемости показал высокую статистическую значимость, что позволяет проводить анализ индивидуального прогнозирования течения ПРЩЖ исходя из трех групп прогноза.

Клинический случай терапии левватинибом папиллярного рака щитовидной железы при невозможности проведения хирургического лечения и лечения радиоактивным йодом

Р.А. Мурашко, Е.В. Лымарь, С.В. Шаров
Место работы: Клинический онкологический диспансер №1, Краснодар
e-mail: tsari29@mail.ru

Цель. По данным субанализа исследования SELECT, изменение размера опухоли на фоне терапии левватинибом имеет две фазы: первая быстрая – уменьшение среднего размера опухоли на –25,2%, наблюдающееся к 8 неделе, вторая медленная – уменьшение размера опухоли со средней скоростью –1,3% в месяц. Уменьшение размера опухоли сопровождается снижением уровня тиреоглобулина (Tg), который часто используется в качестве оценки успеха терапии опухолей щитовидной железы.

Материалы и методы. Пациентка N, 1957 г.р., папиллярный рак щитовидной железы TхNxM1, IV стадия. По результатам биопсии легкого от 06.10.2016 – метастаз папиллярного рака

щитовидной железы. Учитывая наличие у больной сопутствующей патологии (сахарного диабета 2 типа, ожирения 3 степени) и распространенность опухолевого процесса (массивное метастатическое поражение лимфоузлов средостения с признаками прорастания трахеи), решено отказаться от хирургического вмешательства и проведения радиойодтерапии. Больной рекомендована таргетная терапия левотирином. Данные компьютерной томографии (КТ) от 16.12.2016 (до начала терапии): правая доля 3,3×2,6×7,8 см, распространяется в верхнее средостение, прилежит к трахее, деформируя ее просвет на уровне I-II кольца. Левая доля – 4,6×3,5×7,8 см. В передне-верхнем средостении, между левой плечеголовной веной и плечеголовным стволом определяется метастатический лимфоузел 2,2 см. В паренхиме обоих легких – рассеянные очаги 0,8 см и очаг в базальных отделах S9 правого легкого 2,1×1,8 см. Уровень Tg – 359,6 нг/мл.

С апреля 2017 г. пациентка принимает левотиридин в дозе 24 мг один раз в сутки. Данные КТ от 30.06.2017 (через 8 недель от начала терапии): уменьшение размеров левой доли щитовидной железы до 3,0×1,9×4,8 см., правой доли до 2,5×2,2×4,8 см. Лимфоузел паравазально на уровне рукоятки грудины уменьшился до 1,7 см. Размеры очагов в легких также уменьшились, очаг в S9 правого легкого – 1,7×1,2 см, новых очагов не выявлено. Ответ: частичный регресс (>50%). Уровень Tg – 131,7 нг/мл. Данные КТ от 21.02.2018 (после 9 курсов левотиридина): правая доля уменьшилась до 3,6×2,5×4,1 см, тесно контактирует с трахеей, левая доля – 3,0×1,45×3,4 см. Очаг в S9 правого легкого – 1,5×1,3 см. Ответ: стабилизация. Уровень Tg – 98,8 нг/мл (уменьшение на 72% от исходного). Из нежелательных явлений отмечалось повышение артериального давления, которое корректировалось медикаментозно, стоматит. Пациентка продолжает терапию левотирином.

Заключение. Данный клинический случай показывает быстрое (уже к 8 неделе) уменьшение объема опухоли на фоне терапии левотирином с последующим более медленным регрессом. Ответ на терапию сопровождался снижением уровня тиреоглобулина. Нежелательные явления корректировались симптоматически, редукции дозы не требовалось.

Ультразвуковая диагностика метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы I–VI уровня

А.А. Веселова, В.С. Паршин, Н.В. Желонкина, С.А. Мозеров, Л.П. Соловьева, В.С. Медведев

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail Nastia199213@rambler.ru

Цель. Диагностика метастазов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в лимфатические узлы I–VI уровней на основе ультразвукового метода.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование выполнено 199 больным с гистологически верифицированным ПРЩЖ. Пациенты разделены на 2 группы: I группа – 143 больных, у которых впервые установлен ПРЩЖ. II группа – 56 больных после хирургического лечения по поводу ПРЩЖ, поступившие для проведения радиойодтерапии.

Результаты. Всем пациентам I и II группы выполнено ультразвуковое исследование шеи и при визуализации лимфатического узла подозрительного на метастаз выполнена

тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым наведением, с последующим цитологическим исследованием. При наличии цитологически подтвержденного метастаза ПРЩЖ все пациенты в различные сроки были прооперированы в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России или по месту жительства, с последующим гистологическим исследованием.

В первой группе пациентов в I и II уровнях метастазы в лимфатических узлах шеи отсутствовали; в III–IV уровнях выявлены у 22 больных (15,4%), в V уровне – у 5 больных (3,5%), в VI уровне – у 116 больных (81,1%). III и VI уровни нами были объединены в одну группу в связи со сложной оценкой локализации. Во второй группе пациентов метастазы в лимфатических узлах шеи в I и II уровнях отсутствовали; в III–IV уровнях выявлены у 44 больных (78,6%); в V уровне – у 11 больных (19,6%); в VI уровне – у 1 больного (1,8%). У больных после хирургического лечения могут возникать технические сложности при выполнении ультразвукового исследования, и сложно трактовать ультразвуковую картину при резко нарушенной анатомии переднего отдела шеи из-за наличия выраженных послеоперационных рубцовых изменений на шее и трахеостоме. Невзирая на это, лимфатическим узлам шеи III–V уровня следует уделять максимальное внимание.

Заключение. Пути метастазирования при ПРЩЖ у пациентов с первично выявленным злокачественным заболеванием изучены. Диссеминация ПРЩЖ происходит предсказуемо и последовательно. Наибольшая частота метастазов наблюдается в VI уровне, далее в IV и III. Полученные нами результаты подтвердили указанное положение. В тоже время в группе больных поступивших для радиойодтерапии метастазы III–V уровня обнаружены в 78,6%, в то время как у первичных больных в этой группе метастазы наблюдались у 15,4%. Полученные результаты отражают новые сведения о путях диссеминации ПРЩЖ у больных после хирургического лечения.

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: клиничко-морфологическая характеристика

С.Н. Рябцева¹, С.В. Маньковская¹, М.В. Фридман²

Место работы: ¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь; ²УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», Минск, Республика Беларусь

e-mail mankovskaya.svetlana@gmail.com

Цель. К папиллярным микрокарциномам щитовидной железы относят папиллярный рак данной локализации с максимальным диаметром до 10 мм. Зачастую микрокарцинома диагностируется случайно. Поражение лимфатических узлов считается одним из важных прогностических факторов. Целью данного исследования явилось анализ клиничко-морфологических характеристик папиллярной микрокарциномы щитовидной железы.

Материалы и методы. Были исследованы щитовидные железы и регионарные лимфоузлы, удаленные у пациентов, находившихся на лечении в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с января по март 2011 г. и с января по март 2015 г. с патологией данного органа. Во всех случаях была выполнена тотальная тиреоидэктомия.

Результаты. Группу исследования составили 218 пациентов, среди которых были как мужчины (44/20,2%), так и женщины (174/79,8%) в соотношении М:Ж=1:3,9. Возраст пациентов варьировал от 16 до 93 лет, средний возраст составил 48,2 лет.

Размер опухоли колебался от 1 до 10 мм, средний составил 7,2 мм. Минимальный экстратиреоидный рост обнаружен у 119 (54,6%) пациентов. Моноузловой рост в пределах одной доли выявлен у 190 (87,2%), двух и более долей – у 28 (12,8%) пациентов. При одностороннем поражении опухоль чаще локализовалась в правой (100/52,6%), в левой (70/36,8%) доле и в перешейке (20/10,6%) щитовидной железы. Мультифокальный рост в пределах одной доли отмечался у 9 (4,1%) пациентов. Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдались в 81 (37,2%) случаях. Паратрахеальные лимфоузлы были поражены у 61 (28,0%), шейные слева – у 18 (8,3%) и шейные справа – у 34 (15,6%) пациентов. Сочетанное поражение центральных и латеральных с двух сторон диагностировано в 8 (3,7%), паратрахеальных и шейных справа – в 14 (6,4%), паратрахеальных и шейных слева – в 3 (1,4%) наблюдениях.

Заключение. На момент оперативного лечения более 50% пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы имели прорастание опухоли в капсулу органа, а 37% пациентов – поражение региональных лимфатических узлов.

О возможной селекции опухолевых клеток с активирующими мутациями в гене KRAS при использовании химиотерапии у пациентов с опухолями головы и шеи

Д. И. Водолажский, Я. С. Енин, Л. Ю. Владимирова, А. А. Лянова, Е. П. Омелчук

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Использование методов традиционной химио-, лучевой и таргетной терапии при лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями обладает намного более высокой эффективностью в тех случаях, если персонализировать исходный статус чувствительности/устойчивости и/или мониторировать во времени изменяющийся статус опухолевых клеток по отношению к используемым терапевтическим подходам. Использование более чувствительного и прямого количественного метода детекции в виде digital droplet PCR (ddPCR) позволяет решить сразу несколько важных задач: повысить надежность детекции событий (помехоустойчивость), значительно увеличить чувствительность детекции соматических мутаций (в данном случае в гене KRAS) и осуществить мониторинг регистрируемых событий. Активирующие мутации в гене KRAS сообщают опухолевым клеткам устойчивость к таргетным препаратам, направленным на рецептор EGFR. Поэтому целью настоящего исследования послужил мониторинг возможного возникновения активирующих мутаций в гене KRAS в процессе лечения пациентов противоопухолевыми препаратами.

Материалы и методы. Из образцов периферической крови 10 пациентов, проходивших плановое лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, были получены образцы внеклеточной ДНК с использованием наборов Cobas cfDNA Sample Preparation Kit (Roche, USA). Образцы периферической крови, вошедших в данное исследование, забирались до начала лечения и через 10 дней после окончания курса химиотерапии препаратами цисплатин и 5-фторурацил. Для детекции соматических мутаций в гене KRAS был использован набор реагентов ddPCR KRAS Screening Multiplex Kit (Bio-Rad, USA) и экспериментальная платформа QX200™

Droplet Digital™ PCR System (Bio-Rad, USA). У пациентов в подавляющем большинстве случаев был диагностирован плоскоклеточный рак с ороговением G1-G2, T3-4N0-2M0.

Результаты. В результате исследования было установлено, что в 10 образцах плазмы периферической крови, полученных у 10 пациентов до начала курса химиотерапии не было обнаружено ни одного события регистрации активирующих мутаций в гене KRAS. Через 10 дней после окончания курса химиотерапии в 4 образцах плазмы (40%) периферической крови тех же пациентов было зарегистрировано наличие активирующих мутаций в гене KRAS (от 90 до 400 событий). Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате проведения курса ХТ у пациентов с ОГШ происходит селекция опухолевых клонов клеток, несущих активирующие мутации в гене KRAS, так как это дает таким клеткам дополнительные преимущества регуляции клеточной пролиферации аутокринного (не зависящего от внешних факторов) типа.

Заключение. Данное исследование демонстрирует целесообразность тестирования мутационного статуса гена KRAS при данной нозологии перед использованием таргетных препаратов, направленных на ингибирование EGFR.

Молекулярно-генетический анализ в диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы

О. С. Сердюкова, Ю. А. Веряскина, С. Е. Титов, Е. С. Малахина, О. Д. Рымар

Место работы: Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск; ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения РАН, Новосибирск

e-mail: olganov92@mail.ru

Цель. Разработка диагностической панели на основе микроРНК, позволяющая повысить точность и информативность цитологического заключения при диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы.

Материалы и методы. Материал для исследования получен экстракцией с цитологических препаратов опухолей ЩЖ: коллоидный узел (КУ) (n=63), фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ (n=16), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (n=30). Анализ уровня экспрессии микроРНК проведен с использованием метода ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического коэффициента Манна-Уитни.

Результаты. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183, -551, -7 между подгруппами фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ и подгруппой КУ ЩЖ показал статистически достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-146b – в 8 раз (p<0,05), микроРНК-221 – в 3 раза (p<0,05), микроРНК-375 – в 4 раза (p<0,05), микроРНК-199b – в 3 раза (p<0,05), микроРНК-18 – в 4 раза (p<0,05) в подгруппе опухолей с диагнозом фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183–551, -7 между подгруппами фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ и подгруппой АИТ показал статистически достоверное увели-

чение уровня экспрессии миРНК-146b – в 12 раз ($p < 0,05$), миРНК-205 – в 8 раз ($p < 0,05$), миРНК-199b – в 2 раза ($p < 0,05$), миРНК-183 – в 6 раз ($p < 0,05$) в подгруппе опухолей с диагнозом фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ.

Заключение. Анализ уровней экспрессии миРНК-146b, -221, -375, -205, -199b, -183 позволяет повысить точность и информативность цитологического заключения, способствуя дифференциальной диагностике фолликулярной карциномы ЩЖ от доброкачественных новообразований ЩЖ, в том числе фолликулярной аденомы щитовидной железы.

ОНКОХИРУРГИЯ

Ангиопластические операции у пациентов с местно-распространенными неорганными забрюшинными опухолями

А.Б. Рябов, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков, Л.А. Вашакмадзе, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, Д.Д. Соболев, А.К. Кострыгин, А.Н. Стецюк, С.А. Аксенов

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
e-mail: axe7642@gmail.com

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с распространенными неорганными забрюшинными опухолями с вовлечением магистральных сосудов.

Материалы и методы. Изучены результаты хирургического лечения 43 пациентов с распространенными неорганными забрюшинными опухолями с вовлечением магистральных сосудов, оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена. В 9 (21%) наблюдениях выполнены резекции подвздошных сосудов с различными вариантами ангиопластики, включая подвздошно-бедренное протезирование (1), протезирование наружной подвздошной артерии (4), аутовенозное протезирование наружной подвздошной артерии (1), циркулярную резекцию общей подвздошной артерии с формированием сосудистого анастомоза (1), протезирование ствола верхней брыжеечной артерии (1), пластику общей подвздошной артерии сегментом внутренней подвздошной артерии (1). У 34 (79%) больных операция сопровождалась резекцией магистральных вен: нижняя полая вена (краевая резекция – в 8 случаях, циркулярная – в 11), воротная вена (2), подвздошные вены (12), верхняя брыжеечная вена (1).

Результаты. У всех оперированных больных удалось обеспечить хирургический клиренс (R0) по стенке магистрального сосуда. Послеоперационные осложнения развились у шести больных, при этом одна больная скончалась. Сроки наблюдения за пациентами составили от 6 до 76 месяцев (медиана – 14 месяцев). Пятеро больных умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 18 до 76 месяцев. Остальные – живы, без признаков прогрессирования. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута.

Заключение. Истинная инвазия магистральных сосудов при забрюшинных опухолях не превышает 10%, это сопровождается ухудшением прогноза и выживаемости. Вовлечение в патологический процесс крупного сосуда или прямая инвазия стенки является показанием к его резекции с различными вариантами ангиопластики. Резекции крупных сосудов не сопровождаются высоким уровнем осложнений и летальности при условии полноценного планирования

операции и проведения антикоагулянтной терапии. Дальнейшее внедрение методик сосудистой хирургии позволит значительно расширить возможности хирургического лечения пациентов с забрюшинными опухолями, вовлекающими магистральные сосуды и улучшить качество оказываемой помощи.

Результаты реконструктивно-пластических операций после обширных резекций брюшной стенки у пациентов с абдоминальными десмоидными опухолями

А.Б. Рябов, А.К. Кострыгин, В.М. Хомяков, О.В. Новикова, В.В. Черемисов, С.А. Аксенов, А.Н. Стецюк

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
e-mail: kostrygin64@gmail.com

Цель. Улучшение онкологических, функциональных и эстетических результатов лечения пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации за счет совершенствования хирургических методик.

Материалы и методы. В период с 2009 по 2017 г. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу первичных и рецидивных десмоидных фибром передней брюшной стенки были оперированы 72 пациента, в том числе 2 мужчин (2,8%) и 70 женщин (97,2%). Все операции выполнены по оригинальной методике – патент № 2581249.

Средний возраст составил $33,2 \pm 3,1$ года (15–61 лет). У 23 (31,9%) больных опухоль локализовалась в левой прямой мышце, у 22 (30,5%) – в правой прямой мышце, у 8 (11,1%) локализовалась одновременно в правой и левой мышцах живота. У 6 (8,3%) – в косых и поперечных, у 14 (19,4%) пациентов опухоль вовлекала одновременно несколько мышц (прямую, косые и поперечную). Объем операции зависел от локализации новообразования и включал субтотальное удаление опухоли в едином блоке с мышечно-апоневротическим футляром и последующей пластикой дефекта композитной сеткой. Операции по поводу первичных ДФ выполнены у 58 (80,5%) пациентов. Операция по поводу рецидивов после лечения в других ЛПУ выполнены у 14 (19,4%) пациентов. У семи (9,7%) больных десмоидные опухоли были ассоциированы с семейным полипозом толстой кишки.

Результаты. У всех оперированных пациентов удалось обеспечить хороший косметический эффект, сохранить симметрию передней брюшной стенки и конфигурацию живота. Случаев развития послеоперационных вентральных грыж после пластики композитной сеткой не зафиксировано. При длительности наблюдения от 1 до 92 месяцев (медиана – 38,8 месяцев) рецидивов после резекций R0 не зарегистрировано. По данным планового гистологического исследования, у 8,6% больных (5 из 58), оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу первичных ДФ, обнаружены элементы опухоли в одном из краев резекции (R1).

При этом местный рецидив в виде небольшого узла в подкожной клетчатке реализовался лишь у 1 пациентки, которой выполнена реоперация в объеме R0. Операции по поводу рецидивных ДФ у больных, оперированных ранее в других медицинских учреждениях, выполнены 14 (19,4%) больным, у двух 14,2% из них в последующем возник повторный рецидив, что потребовало повторной операции. Основным осложнением являлось накопление серозной жидкости, которое отмечено у 22% пациентов. При оценке качества жизни сред-

ние показатели анкеты Sf-36 составили от 70,7 до 91,9 баллов. Пациенты после проведенного лечения считали себя излечившимися. У 5 пациенток после хирургического лечения с пластикой синтетической сеткой наступила желанная беременность. В 4 наблюдениях у пациенток родился здоровый ребенок путем оперативного родоразрешения, в одном – неосложненные срочные роды.

Заключение. Хирургическое лечение является основным методом лечения ДФ абдоминальной локализации. Субтотальное удаление пораженной прямой мышцы в едином блоке с апоневротическим футляром (R0) позволяет минимизировать частоту местных рецидивов. При развитии местных рецидивов после ранее проведенного хирургического лечения ДФ брюшной стенки показана операция, однако повторные вмешательства сопряжены с более высоким риском развития послеоперационных осложнений и рецидивирования. Перенесенное по поводу ДФ брюшной стенки вмешательство с абдоминопластикой не является противопоказанием к реализации репродуктивной функции при адекватном сопровождении беременности и родов. У больных с ДФ на фоне синдрома Гарднера приоритетной задачей является лечение, по поводу полипоза толстой кишки, в связи с высоким риском малигнизации полипов.

Результаты хирургического лечения по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе

Ю.И. Патютко¹, А.Г. Котельников¹, Д.В. Подлужный¹, И.С. Проскуряков¹, И.А. Файнштейн¹, Г.А. Кабанов¹, Г.В. Галкин², А.Г. Кригер²

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва; ²ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва

e-mail: kolosok007@bk.ru

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных метастазами рака почки (РП) в поджелудочной железе (ПЖ).

Материалы и методы. В настоящее двухцентровое ретроспективное исследование включены 49 пациентов, оперированных с 1995 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по поводу метастазов светлоклеточного РП в ПЖ.

Соотношение мужчин и женщин 1,2: 1. Средний возраст – 60 лет (от 40 до 70). У 6 (12%) больных метастазы были синхронными и преимущественно локализовались в теле-хвосте ПЖ. Дистальная резекция ПЖ (ДРПЖ) у них сочеталась с нефрэктомией (НЭ), включая 2 тромбэктомии из нижней полой вены. В 1 случае выполнена дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ спустя 3 месяца после НЭ. У 43 (88%) больных диагностировано метастатическое поражение ПЖ: изолированное – в 26 (60%) случаев, сочетанное – в 17 (40%). Медиана времени от удаления первичной опухоли до операции на ПЖ составила 10 лет (от 1 года до 19 лет). Спектр вмешательств: ДРПЖ – 24 (в двух случаях сочеталась с энуклеацией метастазов из головки ПЖ), панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – 10; панкреатэктомию (ПЭ) – 6; центральная резекция ПЖ – 1; ПДР с телосохранной дистальной резекцией ПЖ – 1; криохирургическая деструкция – 1. У 1 больного, включенного в группу ПЭ, выполнена ДРПЖ спустя 3 года после НЭ, а через 9 лет – экстирпация культи ПЖ. По поводу сочетанных метастазов в других органах выполнялись вмешательства различного объема.

Результаты. Уровень послеоперационных осложнений составил 53%. Частота отдельных осложнений: панкреонекроз – 4%, панкреатический свищ – 29%, наружный желчный свищ – 4%, абсцесс брюшной полости – 4%, анастомозит гастроэнтеросоединения – 4%, нагноение послеоперационной раны – 4%, инфаркт миокарда – 2%, ишемия миокарда – 2%, транзиторное усугубление почечной недостаточности, потребовавшее проведения гемодиализа – 2%. 90-дневная послеоперационная летальность, составившая 6%, была обусловлена панкреонекрозом после ПДР у двух пациентов и инфекционными осложнениями после комбинированной ДРПЖ, НЭ, резекции контрлатерального надпочечника. Кумулятивная 5-летняя выживаемость (Каплан-Майер) составила 81±7%. Медиана общей выживаемости – 88 месяцев.

Заключение. Хирургический метод обуславливает приемлемые непосредственные и отдаленные результаты при метастазах РП в ПЖ. Решение о выборе метода лечения должно приниматься мультидисциплинарной группой с обязательным участием хирурга.

Комбинированная аутодермопластика в лечении больных злокачественными новообразованиями кожи конечностей

Л.Н. Ващенко, И.Р. Дашкова, Т.В. Аушева, Е.А. Андрейко
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону
e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных раком кожи при обширных дефектах верхних и нижних конечностей.

Материалы и методы. Проведено хирургическое лечение больного с диагнозом: рак кожи левого предплечья T4NxMo, St III, кл. гр. 2. При поступлении на коже средней трети и верхней трети задней поверхности левого предплечья отмечалось изъязвление с четкими границами, кровоточащее и с фибриновым налетом, с переходом на переднюю поверхность предплечья и область локтевого сустава, муфтообразно охватывающее левое предплечье больного в средней трети. При цитологическом исследовании соскоба из раны предплечья: базально-клеточный рак. При МРТ патологических изменений локтевого сустава и мышц предплечья при исследовании не выявлено. Больной от предложенной ампутации конечности отказался.

Результаты. I этапом оперативного лечения: широкое иссечение образования кожи левого предплечья с I этапом италийской пластики лепестковым кожно-жировым лоскутом передней брюшной стенки. Выкроили язычковый (лепестковый) кожно-жировой лоскут достаточной длины и толщины для полного закрытия дефекта конечности из мягких тканей передней брюшной стенки. Затем дистальный конец кожно-жирового лоскута вшили в область послеоперационного дефекта, поместив конечность в «муфту» из пластического материала. Донорскую рану ушили, конечность фиксировали. На 9-е сутки приступили к тренировке лоскута, пережимая его питающую ножку от 10–15 до 45 мин. На 20-е сутки, при отсутствии видимых признаков нарушения кровоснабжения лоскута, выполнили II этап операции: отсечение питающей ножки, некрэктомию дистального участка кожно-жирового лоскута, пластику дефекта передней брюшной стенки, внутренней поверхности предплечья свободным расщепленным аутодермо-трансплантатом с передней поверхности правого бедра. Толщина аутодермотрансплантата составила 0,3 мм. В качестве донорской зоны мы выбрали переднюю и наружную поверхность правого бедра. У данного пациента

сохранена конечность и полностью восстановлена ее функция. После оперативного вмешательства больной находится под наблюдением 5 лет без признаков рецидива заболевания.

Заключение. Использование комбинированной аутодермопластики в хирургическом лечении злокачественных новообразований кожи конечностей имеет достоинства: удаление образования с позиции онкологического радикализма, индивидуальный подход и значительное улучшение реабилитации с точки зрения функциональных, анатомических, эстетических и психологических нарушений у онкологических больных.

Результаты лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени

Д.В. Подлужный, В.Ю. Косырев, Ю.И. Патютко, Н.Е. Кудашкин, О.Н. Соловьева, Д. Сяодун

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: dxdrexue@163.com

Цель. Улучшить отдаленные и непосредственные результаты лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, перенесших резекцию печени и/или трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 113 пациентов, находившихся на лечении в отделении опухолей печени и поджелудочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2000 по 2016 г. по поводу нейроэндокринных опухолей различных локализаций с метастазами в печени. Средний возраст пациентов составил 52 года (от 18 до 78 лет). В исследование включено 45 мужчин и 68 женщин. Локализация первичной опухоли: 1) тело и хвост поджелудочной железы – 32 (28,3%); 2) головка поджелудочной железы – 27 (23,9%); 3) подвздошная кишка – 19 (16,8%); 4) тощая кишка – 11 (9,7%); 5) ободочная и прямая кишка – 6 (5,3%); 6) желудок – 5 (4,4%); 7) 12-перстная кишка – 4 (3,5%); 8) червеобразный отросток – 3 (2,7%) больных. У 20 пациентов были проявления карциноидного синдрома.

По степени злокачественности больные распределились следующим образом: G1 – 28 (22,7%); G2 – 61 (56,4%); G3 – 24 (20,9%). У 82 (72,6%) пациентов отмечено множественное метастатическое поражение печени, 67 (81,7%) из них были поражены обе доли. Пациенты в зависимости от методов лечения разделены на 3 группы: 1-я группа включает больных, перенесших только хирургическое лечение, – 63 (55,8%); во вторую группу вошли больные, которым после циторедуктивной резекции печени проводились сеансы ТАХЭ, – 23 (20,4%); 3-я группа включает пациентов, подвергнутых только ТАХЭ, – 27 (23,9%).

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 34 (30,1%) пациентов. В послеоперационном периоде умерших не было. Медиана общей выживаемости составила 131,8 мес., 5-летняя выживаемость была на уровне 92%. При оценке общей выживаемости в зависимости от степени злокачественности выявлено: при G1 медиана составила 157 мес.; при G2 – 133 мес.; при G3 – 46 мес. ($p=0,001$). При оценке общей выживаемости в зависимости от методов примененного лечения выявлено: при хирургическом лечении медиана составила 123 мес.; при комбинированном – 146 мес.; при использовании только ТАХЭ – 88 мес. ($p=0,187$).

Заключение. Хирургическое лечение пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени имеет приемлемый уровень послеоперационных осложнений и летальности.

Целесообразность выполнения циторедуктивных вмешательств и их оптимальный объем, а также необходимость проведения ТАХЭ в последующем требует дальнейшего изучения.

Влияние вида операционного доступа на снижение уровня паратиреоидного гормона у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

И.В. Забавский, А.В. Величко, З.А. Дундаров

Место работы: Гомельский государственный медицинский университет, Гомель

e-mail: faaaaaaaa@mail.ru

Цель. Сравнить влияние вида операционного доступа на снижение уровня ПТГ у пациентов с первичным ГПРТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Всем пациентам был проведен комплекс диагностических исследований до (за 2–4 дня) и после (через 9–14 месяцев) операции. Была сформирована группа из 60 пациентов. Всем пациентам выполнена паратиреоэктомиа (ПТЭ). По виду проведенной операции основная группа в послеоперационном периоде была разделена на 2 подгруппы. Подгруппа 1 – пациенты ($n=30$), прооперированные с использованием доступа по Кохеру. Подгруппа 2 – пациенты ($n=30$), прооперированные с использованием мини-доступа. Сформирована база и проведен статистический анализ данных.

Результаты. Средний возраст составил 56 лет. Мужчин – 12%, женщин – 88%. На первом этапе определили уровень ПТГ, который до операции составил $Me = 139$ (50;2500), после операции $Me = 57$ (21;510). На втором этапе сравнили уровень ПТГ пациентов до и после операции. Были выявлены значимые различия между группами ($p<0,0001$). На третьем этапе провели анализ уровня ПТГ в зависимости от оперативного доступа. В ходе исследования установлено, что изменение уровня ПТГ статистически значимо в обеих подгруппах. Для 1-й подгруппы $p=0,000046$. Для 2-й подгруппы $p=0,000001$. Наиболее статистически значимое изменение уровня ПТГ наблюдается во второй подгруппе. На четвертом этапе оценили динамику улучшения лабораторных результатов ПТГ в послеоперационном периоде в зависимости от операционного доступа, провели частотный анализ. Референсные значения ПТГ считали 15–65 пг/л. До операции у всех пациентов обеих подгрупп уровень ПТГ превышает норму (>65 пг/л). В первой подгруппе после ПТЭ в 54% случаев вернулись к референсным значениям ПТГ, в 46% случаев уровень ПТГ остался повышенным. Во второй подгруппе в 74% случаев наблюдается нормальный уровень ПТГ, в 26% случаев референстный уровень ПТГ не был достигнут.

Заключение. Таким образом, операция, направленная на удаление патологически видоизмененных околощитовидных желез, достоверно уменьшает уровень ПТГ у пациентов в послеоперационном периоде. При проведении статистической обработки данных было выявлено несомненное преимущество мини-доступа.

Возможности сочетания резекций и радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени

М.А. Бобраков, В.К. Балашов, Е.И. Дрогоморецкая, А.Н. Круглов, А.Н. Зотеев, Е.С. Панасенко, О.А. Терентьева, Н.С. Бойко, А.М. Зайцева, К.С. Лысенко

Место работы: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: anton.zotejev@gmail.com

Цель. Показать возможности сочетания резекций и радиочастотной термоабляции (РЧА) метастазов колоректального рака (мКРР) в печени.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 54 пациентов с 2008 по 2018 г., оперированных по поводу мКРР в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля. Соотношение мужчин и женщин 1:1, средний возраст – $63,26 \pm 7,67$ и $62,5 \pm 8,22$ лет ($p=0,68$) соответственно. У всех больных при гистологическом исследовании удаленной опухоли толстой кишки во всех случаях была выявлена аденокарцинома. Изолированное поражение печени были обнаружены в 7 случаях (правая доля – 5, левая доля – 2); в 47 случаях патологические очаги располагались как в правой, так и в левой долях печени.

Результаты. Выполнено 17 операций с сочетанием резекций и РЧА мКРР в печени. В данной группе у всех больных билобарное поражение, количество мКРР – 4–5, диаметр метастазов – более 30 мм. В группы сравнения вошли две группы. 16 больным выполнена только РЧА мКРР в печени. В данной группе у всех больных билобарное поражение печени, количество мКРР – 4–5, размер мКРР не превышал 30 мм (размер очагов выбран не более 30 мм, так как при большем размере очагов эффективность РЧА ниже, выше риск ранних рецидивов, осложнений). 21 больному выполнена только резекция мКРР в печени. В данной группе количество мКРР не превышало 2, унилобарное поражение – у 7 больных, билобарное поражение – у 10 больных, суммарный размер очагов превышал 50 мм. Базовые характеристики больных резекция РЧА значительно отличалась от групп сравнения, данным больным радикально выполнить операцию только резекционными методами или только РЧА в объеме R0 не представлялось возможным из-за низкого остаточного функционального объема печени. Осложнения, возникшие в послеоперационном периоде, соответствовали осложнениям при РЧА и резекционными методами. В группе резекция РЧА у троих больных с осложнениями потребовались повторное оперативное лечение. В группе только РЧА не было осложнений, потребовавших оперативного лечения.

В группе только резекционных методов 4 больным с осложнениями потребовалось повторное оперативное лечение. Длительность операции – 173,4, 102,3 и 217,8 мин соответственно ($p=0,71$). Интраоперационная кровопотеря – 344,1, 1 099,1 и 59,2 мл соответственно ($p=58$). Ранняя послеоперационная летальность в группах резекция РЧА и только РЧА не отмечалась; в группе только резекционных методов составила 5 больных (23,8%); 4 больным выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, 1 больному – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия – это связано с низким остающимся функциональным объемом печени. Безрецидивный период 1 год, 3 года и 5 лет составил: в группе РЧА резекция – 9 (52,9%), 3 (17,6%) и 0; в группе только РЧА – 13 (81,3%), 7 (43,8%) и 2 (12,5%); в группе только резекций – 14 (66,7%), 10 (47,6%) и 5 (23,8%). Выживаемость 1 год, 3 года и 5 лет составила: в группе РЧА резекция – 11 (64,7%), 6 (37,5%) и 1 (58,8%); в группе только РЧА – 14 (87,5%), 9 (56,3%) и 4 (25%); в группе только резекций – 16 (76,2%), 13 (61,9%) и 7 (33,3%).

Заключение. Сочетание резекций и РЧА мКРР в печени позволяет расширить показания для оперативного лечения.

Сочетание резекций и РЧА мКРР в печени позволяет снизить травму печени, риск интраоперационного кровотечения и увеличить остающийся функциональный объем печени. Показано сочетание резекций и РЧА при невозможности выполнить удаление всех мКРР в печени только резекцией или только РЧА.

Лапароскопическое лечение лимфомы селезенки, осложненной спленомегалией

О.И. Кит, В.Е. Колесников, М.А. Теплякова, Т.М. Кечерюкова, Я.К. Чернышов

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; МБУЗ «ЦРБ» Неклиновского района Ростовской области, с. Покровское, Ростовская область
e-mail: teplyakova_luxury@mail.ru

Цель. Определить показания для использования метода интракорпорального уменьшения объема селезенки при проведении лапароскопической спленэктомии, представить эту технологию для практического использования и улучшить результаты малоинвазивного лечения у пациентов, страдающих лимфомой селезенки.

Материалы и методы. Данный метод был применен в лечении 10 пациентов, 6 из которых женщины, а 4 – мужчины. Возраст пациентов составил 27–35 лет.

Результаты. На сегодняшний день размер селезенки остается наиболее значимым критерием отбора пациентов и зачастую предопределяет успех проведения лапароскопической спленэктомии. По данным зарубежных авторов, продольные размеры селезенки, которые лимитируют применение лапароскопической техники, не должны превышать 20–25 см. Вес в 2 000 гр также является верхней границей допустимого. Для успешного ведения пациентов со спленомегалией, размеры селезенки у которых превышают указанные ранее, используются гибридные технологии, такие как HALS (мануально ассистированная лапароскопическая спленэктомия). В нашей практике мы используем метод интракорпорального уменьшения объема селезенки.

Применение данного подхода позволяет обойтись без использования порта для мануальной ассистенции, который используется при проведении лапароскопической спленэктомии по методике HALS. Для достижения этой цели мы используем липосукцинатор, введенный через один из проколов. После мобилизации и отсечения селезенки липосукцинатор вводится непосредственно в пульпу селезенки, после чего происходит удаление избыточного объема тканей. Далее возможно применение приемов извлечения селезенки аналогично тем, что могут проводиться при стандартных вмешательствах. Время операции составляет 90–120 минут. Интраоперационная кровопотеря, в среднем, составляет 50 мл. Нами было проведено 10 подобных операций. Конверсия была проведена у одного больного (1%).

Заключение. Предложенная нами оригинальная методика позволяет отказаться от постановки дополнительного порта, сократить время и стоимость операции, достичь более быстрой реабилитации пациентов и достичь лучших косметических результатов.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Мочевая экскреция компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных локализованным раком почкиР.А. Осокин^{1,2}, Е.Ф. Комарова³, И.А. Абоян¹**Место работы:** ¹МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону;²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону;³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва**e-mail:** katitako@gmail.com

Цель. Исследовать содержание компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в моче больных раком почки (РП) в зависимости от клинико-морфологических характеристик.

Материалы и методы. В моче больных локализованным раком почки T1N0M0 (основная группа, n=40) проведено исследование уровня ангиотензина II (АТII), ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ и АПФ2) методом ИФА с учетом экскретируемого креатинина для устранения различий диуреза. Контрольную группу составили 35 здоровых доноров.

Результаты. У больных основной группы содержание в моче АТII повышено на 71,5% (p=0,003) по сравнению со здоровыми донорами. У 50% больных диапазон колебания в моче АТII от нижнего до верхнего квартиля составляет 4,2–9,8 пг/мкмоль креатинина против 2,1–5,2 пг/мкмоль креатинина у здоровых. Уровень АПФ и АПФ2 у больных по сравнению со здоровыми донорами также повышен на 35,4 и 24,5% соответственно (при p < 0,05).

Соотношение прироста $\Delta\text{АТII}/\Delta\text{АПФ}$ у больных составило $2,2 \pm 0,1$ по сравнению со здоровыми донорами, $\Delta\text{АТII}/\Delta\text{АПФ2}$ составило $3,2 \pm 0,2$. При этом $\Delta\text{АПФ}/\Delta\text{АПФ2}$ составил $1,6 \pm 0,1$, что свидетельствует о превалировании активности АПФ. У больных основной группы между подгруппами в зависимости от стадии РП T1a, T1b, а также размеров опухолевых узлов статистически значимого различия величины мочевой экскреции АТII, АПФ и АПФ2 не установлено. Однако при РП со степенью дифференцировки опухоли G2 по сравнению с G1 содержание в моче АТII, АПФ и АПФ2 выше в 3,5; 2,5 и 2,1 раза соответственно (p < 0,05).

Заключение. У больных локализованным раком почки выявлена повышенная мочевая экскреция компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Содержание ангиотензина II в моче превышает активность ангиотензинпревращающих ферментов, что, возможно, связано с альтернативными путями его образования при опухолевом росте. Содержание компонентов РААС в моче у больных локализованным раком почки не зависит от стадии и размеров опухоли, но коррелирует со степенью дифференцировки.

Снижение частоты осложнений при радикальной цистпростатэктомии с пластикой мочевого пузыря у больных с раком мочевого пузыря с применением протокола ERAS

Д.Г. Ворошин, А.В. Важеннин

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск**e-mail:** d.voroshin@gmail.com

Цель. Радикальная цистпростатэктомия (ЦПЭ) – метод выбора при лечении инвазивного рака мочевого пузыря; кроме того, часто используется с ортотопической илеоцистопластики (ИЦП). Независимо от хирургической техники, осложнения в раннем послеоперационном периоде остаются высоким. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта – 29%, инфекционные осложнения составляют до 25%. Для снижения послеоперационных осложнений нами в течение 3 лет мы внедрили в нашей клинике протокол ERAS.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». С 2003 по 2018 г. 176 пациентам выполнено ЦПЭ с ИЦП. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа включила в себя 131 пациента. Ведение данной группы проводилось по общепринятой методике. Вторая группа составила 45 пациентов. Лечение проводилось в соответствии с протоколом ERAS. Из 45 пациентов были применены все компоненты протокола ERAS у 43 (в 93% случаях).

Результаты. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде от 3 до 12 суток возникли у 78 пациентов, что составило 44,6%, из них в первой группе осложнения отмечены у 69 пациентов (52,7%), а во второй группе осложнения наблюдались только у 9 пациентов (25,71%). Одно из частых послеоперационных осложнений: парез кишечника и острая кишечная непроходимость – у 4 (2,27%): на 1-ю группу пришлось 2,3% (3), на 2-ю группу – 2,3% (1). Острая почечная недостаточность в обеих группах – в 2,84%: в 1-й группе – у 4 пациентов (3%), во 2-й группе – у 1 (2,3%). Эвентрация кишечника – у 4 (2,27%): в 1-й группе – 3 пациента (2,3%), во 2-й группе – 1 (2,3%). Несостоятельность анастомозов – у 23 (13%): в 1-й группе – 19 (15,5%), во 2-й группе – 4 (9,0%). Ряд осложнений выявлены только в первой группе: перитонит – у 7 пациентов (3,98%), ТЭЛА – у 3 (1,7%), желудочно-кишечное кровотечение – у 4 (2,27%), сепсис – у 3 (1,7%). Во второй группе пациентов в послеоперационном периоде не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения протокола ERAS на догоспитальном этапе, в пре- и послеоперационный период, как в полном объеме, так и некоторые компоненты.

Нутритивная поддержка как элемент протокола ускоренного восстановления больных раком мочевого пузыря после радикальных операций

Д.Г. Ворошин, А.В. Важеннин, П.А. Карнаух

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск**e-mail:** d.voroshin@gmail.com

Цель. Оценить влияние применения нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде у пациентов после радикальной цистпростатэктомии (ЦПЭ) при инвазивном раке мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование включено 173 пациента после РЦЭ с илеоцистопластикой (ИЦП). Все пациенты из отделения онкоурологии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» после операции находились в отделении реанимации и анестезиологии. Проведено сравнение 2 групп пациентов: первая группа включила в себя 131 пациента; вторая группа составила 45. Ведение первой группы проводилось без оценки индекса нутритивного статуса и оценки индекса массы тела. У второй группы оценивались данные показатели в предоперационном и раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Во второй группе пациентов: 41 мужчина и 3 женщины. 9,1% – в возрасте от 40 до 49 лет, 36,4% – 50–59 лет, 40,9% – 60–69 лет и 13,6% пациентов – старше 70 лет. Дефицит массы тела – у 2 (4,4%), нормальная масса тела – у 34 (75,6%), избыточная масса тела – у 3 (6,7%), ожирение I степени – у 4 (8,9%), ожирение II степени – у 2 (4,4%). Оценка нутритивного статуса в предоперационном периоде: у 43 (95,6%) больных не было явлений нутритивной недостаточности, у 2 (4,4%) – умеренная, тяжелой нутритивной недостаточности не было. Нутритивная поддержка проводилась только в раннем послеоперационном периоде путем энтерального питания в первые сутки. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде от 3 до 12 суток возникли у 78 пациентов, что составило 45%, из них в первой группе осложнения отмечены у 69 пациентов (52,7%), во второй группе осложнения наблюдались у 9 пациентов (20%). Парез кишечника и острая кишечная непроходимость – у 4 (2,3%): в 1-й группе – 2,3% (3), во 2-й группе – 2,2% (1). Эвентрация кишечника – у 4 (2,3%): в 1-й группе – 3 пациента (2,3%), во 2-й группе – 1 (2,2%). Несостоятельность анастомозов – у 23 (13,2%): в 1-й группе – 19 (14,5%), во 2-й группе – 4 (8,9%). Острая почечная недостаточность в обеих группах – в 2,89%: в 1-й группе – у 4 пациентов (3,05%), во 2-й группе – у 1 (2,2%). Ряд осложнений выявлены только в первой группе: перитонит – у 7 пациентов (5,3%), ТЭЛА – у 3 (2,3%), желудочно-кишечное кровотечение – у 4 (3,05%), сепсис – у 3 (2,3%).

Заключение. У 96% больных, планируемых на ЦПЭ, отсутствуют признаки истощения, тем не менее полученные данные позволяют предположить, что применение раннего энтерального питания способствует быстрой реабилитации в послеоперационном периоде.

Восстановление универсальных ингибиторов протеиназ у больных локальным раком почки после применения эпидуральной блокады

Л.С. Козлова, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Черярина, В.А. Бандовкина, С.Н. Димитриади, Н.Д. Ушакова, Л.Я. Розенко, М.Н. Дурицкий, И.С. Таварян

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Выявить влияние эпидуральной блокады на динамику основных универсальных ингибиторов плазмы крови и мочи у больных локальным раком почки.

Материалы и методы. Резекция почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью в 15–20 мин выполнена 58 пациентам 56,5±8,7 лет, из них 35 больным применяли эпидуральную блокаду (основная группа), 23 пациентам – стандартную анестезию (контрольная группа). Эпидуральную блокаду осуществляли путем катетеризации эпидурального пространства на уровне Th10-L1 с последующим введением с помощью шприцевого дозатора смеси ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл, скорость 6–10 мл/час интраоперационно и в течение первых 3 суток послеоперационного периода. В плазме крови и моче больных до операции, интраоперационно, а также в 1 и 3 сутки после операции методами ИФА и спектрофотометрии изучены α2М и α1ПИ. Результаты сравнивали с данными плазмы крови и мочи 32 здоровых доноров (N).

Результаты. До операции α2М и α1ПИ плазмы крови и мочи у больных основной и контрольной групп были снижены отно-

сительно N ($p<0,05$). Интраоперационно у всех больных α2М плазмы крови соответствовал N. В плазме крови при эпидуральной блокаде нормализация α2М сохранялась на 1–3 сутки после операции, при стандартной анестезии – в 1 сутки возросла в 2,8 раза, на 3 сутки – снизилась в 3,4 раза, относительно предыдущего срока исследования и была в 1,2 раза ниже N. В моче активность α2М возрастала только при эпидуральной блокаде ($p<0,05$), при стандартной анестезии – оставалась сниженной ($p<0,05$). α1ПИ плазмы крови и мочи при эпидуральной блокаде последовательно возрастал интраоперационно и в 1 сутки, с нормализацией к 3 суткам после операции. При стандартной анестезии α1ПИ оставался сниженным во все сроки исследования и в плазме крови, и в моче. Соотношение моча/плазма крови для α2М (α-2Мм/α-2Мкр) было повышено до операции у всех больных, нормализовалось в 1–3 сутки при эпидуральной блокаде и было снижено в 9,5–3,1 раза на 1 и 3 сутки при стандартной анестезии. Соотношение α-1ПИм/α-1ПИкр было повышено до операции у всех больных, в среднем в 2,1 раза, нормализовалось интраоперационно при эпидуральной блокаде и оставалось на уровне N до 3 суток. При стандартной анестезии нормализации не наблюдалось, соотношение α-1ПИм/α-1ПИкр было снижено с интраоперационного периода до 3 суток в 1,8–1,4 раза ($p<0,05$), относительно N. Результаты показали, что при стандартной анестезии в почке не контролируется протеолиз, в связи с недостаточностью ингибиторов.

Заключение. Эпидуральная блокада способствует восстановлению активности эндогенных универсальных ингибиторов α2М и α1ПИ во время и после операции, в отличие от стандартной анестезии.

При эпидуральной блокаде компоненты кининовой и ренин-ангиотензиновой систем помогут сохранить функции почки у больных локальным раком

Д.А. Розенко, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Н.Д. Черярина, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Л.К. Трепетаки, С.Н. Димитриади, Н.Д. Ушакова, Л.Я. Розенко, М.Н. Дурицкий, И.С. Таварян

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучить влияние эпидуральной блокады на основные компоненты калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем плазмы крови больных локальным раком при резекции почки и тепловой ишемии.

Материалы и методы. Резекция почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью в 15–20 мин. выполнена 58 пациентам 56,5±8,7 лет, из них 35 больным применяли эпидуральную блокаду, 23 пациента – со стандартной анестезией. Эпидуральную блокаду осуществляли путем катетеризации эпидурального пространства на уровне Th10-L1 с последующим введением с помощью шприцевого дозатора смеси ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл, скорость 6–10 мл/час интраоперационно и в течение первых 3 суток послеоперационного периода. В плазме крови больных до операции, интраоперационно, а также в 1 и 3 сутки после операции методами РИА и спектрофотометрии изучены прекалликреин (ПК), общий калликреин (ОК), ренин (Р), ангиотензин-1 (АТ-1). Результаты сравнивали с данными плазмы крови 32 здоровых доноров (N). Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. До операции все показатели и их соотношения при эпидуральной блокаде и стандартной анестезии достоверно отличались от N ($p < 0,05$). На 3 сутки после операции установлена нормализация соотношения P/AT-1 в плазме крови при эпидуральной блокаде, а ОК/AT-1 был выше N в 1,4 раза. При стандартной анестезии на 3 сутки P/AT-1 и ОК/AT-1 были выше N в 1,4 и 2,1 раза. Содержание ПК при эпидуральной блокаде возрастало, начиная с интраоперационного периода: в 1,7 раза выше фона с нормализацией в 1 и 3 сутки. При стандартной анестезии ПК интраоперационно не изменился, в 1 сутки соответствовал N, в 3 сутки стал ниже N в 1,7 раза; а AT-1 при эпидуральной блокаде интраоперационно соответствовал периоду до операции и оставался стабильным до 3 суток, а при стандартной анестезии – увеличился в 1,3 раза интраоперационно ($p < 0,05$), затем снижался до N. ОК оставался повышенным во все сроки при эпидуральной блокаде и стандартной анестезии, P соответствовал N на 3 сутки только при эпидуральной блокаде. Из результатов следует, что при стандартной анестезии процесс мочеобразования в нефроне затруднен, так как нарушения регуляции факторов, обеспечивающих этот процесс, сохраняются и усугубляются.

Заключение. Вывод: эпидуральная блокада положительно влияет на реализацию эндогенной регуляции гемостаза, уравновешивая и стабилизируя взаимодействие компонентов калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в почке интраоперационно и в 1–3 сутки после операции, в отличие от стандартной анестезии.

Молекулярные маркеры лимфатических и кровеносных сосудов при светлоклеточном раке почки

А.А. Бреус, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.Н. Шевченко, С.Н. Димитриади, Д.А. Швырев, Ю.А. Погорелова, И.В. Нескубина, Е.В. Шалашная

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительный анализ количественного содержания VEGF-D, VEGF-A и растворимого рецептора sVEGF-R1 в тканях почки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и условно интактная ткань) при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

Материалы и методы. Использованы ткани опухоли почки, ее перифокальной зоны, условно интактные ткани, полученные при хирургическом лечении 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным вариантом рака почки (локальный рак (T1-2N0M0) – $n=50$ и генерализованный (T3-4N0M1) – $n=50$). Средний возраст больных: $57,8 \pm 7,9$ лет. Содержание ростовых факторов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (BenderMedSystem Австрия, R&D System США).

Результаты. Проведен сравнительный анализ содержания VEGF-D, VEGF-A, растворимого рецептора sVEGF-R1 в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Уровень VEGF-A в ткани опухоли локального рака почки по сравнению со значениями в условно интактной ткани был ниже на 31% ($p < 0,05$), а уровень растворимого рецептора sVEGF-R1 – на 45% ($p < 0,05$). В ткани опухоли при генерализованном раке почки была выявлена гиперэкспрессия ангиогенного фактора роста VEGF-A, что в 2,8 раза

превышало соответствующие значения в условно интактной ткани. При этом отмечалось подавление блокатора ангиогенеза sVEGF-R1 на 61,7%. Уровень VEGF-D в ткани опухоли при локальном и генерализованном раке почки во всех исследуемых тканях не претерпевал статистически значимых изменений.

Заключение. По результатам работы выявлено, что при раке почки лимфогенный путь распространения и развития опухоли не является доминирующим, полагаем, что путь метастазирования через лимфатическую систему не активен. Генерализация рака почки сопровождается гиперактивацией VEGF-A и угнетением растворимой формы рецептора sVEGF-R1.

Динамика маркеров острого повреждения почек у больных локализованным раком почки, перенесших лапароскопическую резекцию почки в условиях тепловой ишемии

С.Н. Димитриади, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Ушакова, А.В. Величко, А.В. Фаенсон, М.Н. Дурицкий, Д.А. Швырев, С.И. Гончаров, О.И. Кит

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Цель. Развитие современной медицины позволяет диагностировать рак почки на ранних стадиях и использовать малоинвазивные органосохраняющие операции, в том числе лапароскопическую резекцию почки (ЛРП), для лечения больших контингентов больных. Использование резекции почки (в том числе ЛРП) ограничивается повреждающим действием тепловой ишемии на почечную функцию; своевременная идентификация острого повреждения почки (ОПП) у этих пациентов представляет собой достаточно сложную задачу. Целью настоящего исследования является изучение динамики маркеров ОПП у больных локализованным раком при использовании различных схем реализации лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материалы и методы. Были обследованы 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) локализованным раком почки T1N0M0 в возрасте $56,5 \pm 8,7$ года. Всем больным выполнили ЛРП в условиях тепловой ишемии (15–20 минут). Пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе (25 человек) в периоперационном периоде с целью формирования нефропротективного эффекта была использована эпидуральная блокада, в контрольной группе (20 пациентов) эпидуральная блокада не применялась. При помощи иммуно-ферментного анализа в крови и моче пациентов изучались концентрации маркеров ОПП – цистатина С, L-FABP, КИМ-1, ИЛ-18. Также рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – по креатинину и цистатину С. Обследование проводили за 1 час до операции, через 20 минут после этапа завершения тепловой ишемии, в 1-е и 3-и сутки после операции. Производилась статистическая обработка результатов исследования при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты. Было установлено, что концентрации изученных факторов существенным образом изменяются в условиях проведения операции; использование эпидуральной анестезии обеспечивает восстановление исходных концентраций маркеров ОПП к 3-м суткам после операции. Также были обнаружены сходные изменения СКФ: у прооперированных

в условиях использования эпидуральной блокады больных к 3-м суткам скорость клубочковой фильтрации восстанавливалась до нормальных значений, у больных контрольной группы СКФ была снижена относительно исходных значений на 38,8% ($p < 0,05$).

Заключение. При проведении ЛРП в условиях тепловой ишемии почки наблюдаются стереотипные изменения СКФ, а также концентраций изученных маркеров ОПП в крови и моче пациентов. Использование в течение периоперационного периода эпидуральной блокады оказывает нефропротективное влияние, характеризующееся восстановлением исходных концентраций изученных маркеров ОПП, а также показателя СКФ.

Эмболизация висцеральных ветвей внутренних подвздошных артерий с целью остановки кровотечения при инвазивных опухолях мочевого пузыря, собственный опыт

Я.А. Гнатюк, П.А. Карнаух, Д.Г. Сощенко, Г.И. Братникова, М.И. Воронин, Е.Д. Печерица, Г.В. Гопп

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: dr.gnatyuk@mail.ru

Цель. Оценить эффективность селективной эмболизации мочепузырных артерий у пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным кровотечением.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 28 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, проходившие лечение в ГБУЗ Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины с 2014 по 2017 г. Всего 21 мужчина и 7 женщин в возрасте от 48 до 79 лет. У всех больных верифицирован переходно-клеточный рак мочевого пузыря разной степени дифференцировки. Стадии опухолевого процесса T1–4Nx–1M0. Область шейки мочевого пузыря вовлечена в процесс у 6 больных. Всем пациентам выполнена эмболизация висцеральных ветвей внутренних подвздошных артерий.

Результаты. Эффективность гемостаза оценивали по следующим параметрам: 1 – эффективная, т.е. достигнут гемостаз, рецидива макрогематурии нет в течение нескольких месяцев; 2 – малоэффективная, т.е. достигнут гемостаз, но рецидив макрогематурии возник в первые 4 недели после эмболизации, 3 – неэффективная, т.е. интенсивность макрогематурии снизилась, но для достижения гемостаза требуются дополнительные вмешательства. Эффективность оценивалась по данным УЗИ, МСКТ малого таза, цистоскопии, динамического наблюдения.

Результаты. По всем больным: в раннем послеоперационном периоде стойкий гемостаз достигнут у 25 пациентов (85,7%). Рецидив кровотечения в течение 3–4 месяцев не отмечен у 22 пациентов (78%). В период до 4 недель рецидивы макрогематурии отмечены у 3 больных (12%). У 3 больных (10,7%) гемостаз достигнут не был, для его достижения потребовались дополнительные хирургическое и эндоскопические вмешательства. По распространенности опухолевого процесса: при поражении опухолевым процессом области шейки мочевого пузыря (всего 6 больных), лечение было эффективным у 2 больных (33,3%), малоэффективным – у 1 пациента (16,6%), неэффективным – у 3 больных (50%). При отсутствии поражения опухолевым процессом области шейки мочевого пузыря (всего 22 больных) лечение было эффективным у 20 больных (90,9%), малоэффективным – у 2 больных (9,1%).

Заключение. 1. Эмболизация мочепузырных артерий – эффективный метод лечения кровотечений из опухолей мочевого пузыря. 2. Двусторонняя периферическая эмболизация мочепузырных артерий является наиболее методом гемостаза из неоперабельных опухолей мочевого пузыря. 3. Вовлечение в опухолевый процесс области шейки мочевого пузыря ухудшает результаты эмболизации.

Преимущества робот-ассистированного доступа при органосохраняющем лечении по поводу локализованного рака почки

Р.В. Никитин, И.Б. Сосновский, А.А. Ширвари, А.В. Редин, И.В. Чалый

Место работы: ГБУЗ КОД №1 ДЗ КК, Краснодар
e-mail: nikitinrv@mail.ru

Цель. Сравнительная оценка функциональных результатов и эффективности резекций почки, выполненных лапароскопическим и роботассистированным методами.

Материалы и методы. «Золотым стандартом» при выборе методики операции при органосохраняющем лечении локализованного рака почки считается лапароскопический. Введение в практику роботической системы Да Винчи внесло в историю хирургии новый этап. Мы проанализировали 204 операции, выполненных при раке почки T1 в период с 2011 по 2018 г. Нужно отметить, что РаРП мы начали выполнять только с 2015 г. В группе прооперированных лапароскопически было 162 человек, в группе роботассистированных резекций – 42. По стороне поражения при ЛРП: справа – 73 (46%), слева – 89 (54%). В группе РаРП – 14 (33%) и 28 (67%). Мужчин в первой группе было 70 (43%), женщин – 92 (57%), во второй группе – 16 (38%) и 26 (67%) соответственно. Средний размер опухоли в группе лапароскопической резекции составил 39 мм (от 18 до 78 мм), в группе РаРП – 28 мм (15–48 мм). Стадирование опухоли T1 – во всех случаях роботассистированного доступа, в 1-й группе T1 – 86%, T2 – 14%, 4 пациента из 1-й группы имели 4-ю стадию (MTS PULM). В 3 случаях в группе ЛРП операция была выполнена одномоментно с двух сторон при синхронном раке обеих почек. В 4 случаях резекция почки выполнена синхронно с лапароскопической операцией по поводу синхронного рака толстого кишечника. Гистологически выявлено: высокодифференцированный (G1) вариант встречался чаще всего: 76% – первой, 87% – во второй группах, умереннодифференцированный (G2) – 22% и 9%, низкодифференцированный (G3) – 2% и 4% (в 1-й и 2-й группах соответственно).

Результаты. Положение больных на операционном столе на боку, противоположном стороне поражения. При лапароскопическом доступе слева в брюшную полость использовались стандартно 4 порта от 5 до 12 мм. При резекции правой почки использовали один дополнительный порт для тракции печени. При выполнении робот-ассистированных операций на левой почке устанавливали 3 роботических эндопорта, а также еще один рабочий 12 мм порт для ассистента. Более точная, прецизионная техника системы Да Винчи позволяет расширить возможности данного доступа в плане выбора локализации опухоли. Вопрос использования третьего интерактивного рабочего манипулятора более оправдан, на наш взгляд, при правосторонней локализации. Среднее время лапароскопической резекции составило 112,8 (75–260) мин., РаРП – 116,5 (64–280) мин. Пережатие артерии при ЛРП осуществлялось в 68%, вены – в 23,8% случаев, в группе РаРП артерия пережималась в 78%, в 12% случаях мы применяли эндоскопический

инструмент для ишемии почечной паренхимы, пережатия вены не осуществлялось. Метод Zero-ишемии использован нами в 18% случаев ЛРП, 16% – в группе РаРП. От наложения глубокого П-образного шва под опухолью мы отказались, так как, по нашему мнению, это приводит к дополнительной выраженной ишемии почечной паренхимы.

Вскрытие полостной системы (чашечки, лоханка) было отмечено в 21% случаев в первой группе и 26% – во второй. Среднее время ишемии составило 21,6 мин. в первой группе, 25,6 мин. – во второй. Кровопотеря: 164 мл – в первой, 125 мл – во второй группе. Конверсия в нефрэктомия проведена в 12% случаев в группе лапароскопических операций. В группе РаРП конверсий не было. Ушивание зоны резекции проводилось стандартно послойно нитью Викрил 3-0 или V-Loc с использованием клипс Hem-o-lok, гемостатического материала Surgicel. Во всех случаях РаРП использовалась нить V-Loc 903-0 green. Осложнения раннего ПО периода: гематурия (8% в первой группе, 12,6% – во второй), забрюшинная гематома (12 и 19%), сердечно-сосудистая недостаточность (4,2 и 6,4%), ХПН (12,5 и 11,3% соответственно).

Количество койко-дней, проведенных в стационаре, сопоставимо в обеих группах. Применение обезболивающих препаратов ННА требовалось максимум на 1-е сутки в обеих группах. Рецидив опухоли в оперированной почке зарегистрирован в 4 случаях в группе лапароскопических операций, в группе РаРП рецидивов не было. Прогрессирование опухолевого процесса – 8 случаев (4,9%) в группе ЛРП, 1 случай (0,6%) – из пациентов, прооперированных роботассистированным доступом. Опухольеспецифическая 2-летняя выживаемость составила 94% в группе РаРП, 88% – в группе ЛРП.

Заключение. Неоспоримо преимущество лапароскопической хирургии над открытым доступом. Более широкое распространение роботической системы Да Винчи вносит новые возможности в эндохимию. По мере накопления опыта роботассистированных операций можно с уверенностью утверждать, что данный метод позволяет более прецизионно и точно выполнить резекцию опухолевого узла вне зависимости от его расположения, снизить время ишемии и объем кровопотери. Общая и опухолюспецифическая выживаемость в обеих группах сопоставимы и значимой разницы не имеет. Планируем сравнить 3-летнюю общую и опухолюспецифическую выживаемость в обеих группах через 1 год.

Эффективность применения схемы «Ленватиниб-Эверолимус» у больных метастатическим почечноклеточным раком (мПКР) в третьей и последующих линиях лечения. Первый опыт применения в Северо-Западном федеральном округе

П. С. Борисов¹, Р. В. Орлова², Г. М. Манихас¹, В. М. Моисеенко³, Р. В. Леоненков³, Р. В. Смирнов⁴, Е. М. Чернякова⁵, Д. Х. Латипова⁶

Место работы: ¹СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; ⁴БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда; ⁵ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск; ⁶НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург
e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Цель. В течение последних 10 лет тенденции в лечении мПКР претерпели значительные изменения. Использование препаратов таргетной терапии (ТТ) позволило увеличить медиану общей выживаемости (мОВ) до 25–30 месяцев. В мировой литературе имеются данные о длительном ответе на проводимую ТТ в первых двух линиях. Эффективность применения ТТ в третьей и последующих линиях значительно снижается. Так, медиана времени до прогрессирования (мВДП) не превышает 5,5 месяцев, а достигнутый лечебный ответ на проведенное лечение – стабилизация. Частота положительных лечебных ответов в третьей и последующих линиях не превышает 50%. Многократное повышение мВДП во 2-й линии при ТТ по схеме «Ленватиниб-Эверолимус» (ЛенЭв) до 14 месяцев послужило толчком для исследования данной схемы в третьей и последующих линиях лечения мПКР. Цель: оценить эффективность применения схемы ЛенЭв в третьей и последующих линиях лечения больных мПКР в сравнении с больными, получившими другие препараты таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 17 больных. Из них 7 получили схему ЛенЭв (группа исследования), остальные (n=10) – другие препараты ТТ (контрольная группа): Сорафениб (n=4), Эверолимус (n=3), Акситиниб (n=2), Пазопаниб (n=1). В исследуемой группе схема ЛенЭв применялась в третьей линии у 5 больных, в четвертой – у двух. Средний возраст в группе ЛенЭв – 55 (46–63) лет, в контрольной – 62 (44–73) года. Распределение по полу, стороне поражения первичной опухоли в группах не отличались. Всем больным до начала лечения мПКР было выполнено хирургическое лечение по удалению первичной опухоли почки. Перед началом лечения процесс был диссеминированным и поражал 3 и более органов. Первичной контрольной точкой была оценка частоты лечебных ответов (полный, частичный ответ и стабилизация) на проведенное лечение в третьей и последующих линиях лечения.

Результаты. Частота лечебных ответов (стабилизация или частичный регресс) в группе ЛенЭв составила 57,1%. В трех (42,8%) случаях был получен объективный ответ в виде частичного регресса контрольных очагов, в одном (15,1%) – стабилизация. В трех случаях (42,8%) лечебного ответа получено не было, прогрессирование наступило в течение первых трех месяцев. Из 7 человек трое продолжают лечение по данной схеме в течение уже более 6 месяцев (42,8%). В контрольной группе частота лечебных ответов достигла 40%. Во всех случаях лечебным ответом была стабилизация процесса. Шесть из 10 больных (60%) прогрессировали в течение 10 месяцев. Только 2 пациента в контрольной группе получали ТТ в течении более 6 месяцев, достигнув максимальной длительности ответа в 11 месяцев у одного пациента.

Заключение. Применение схемы ЛенЭв в третьей и последующих линиях терапии мПКР показывает лучшие результаты в сравнении с другими препаратами ТТ. Возможность достижения.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Личный и семейный онкологический анамнез российской популяции больных BRCA-ассоциированным раком яичников в исследовании 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. Во-

долажский⁸, 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. Владимирова⁸, Л.И. Крикунова¹⁶, О.Ю. Новикова¹⁷, Е.П. Соловьева⁸, Л.С. Загуменова¹⁹, Д.М. Пономаренко²⁰, С.Э. Красильников²¹, В.В. Горбцова²², Е.В. Черепанова²³, Е.Н. Пашкова²⁴, В.Б. Ширинкин²⁵, Д.Д. Сакаева²⁶, В.М. Моисеенко²⁷, Е.А. Румянцев²⁸, С.А. Емельянов²⁹, Ф.Г. Иванова³⁰, Д.Л. Строяковский⁵, Е.Г. Новикова³¹, Д.П. Удовица³², В.И. Владимиров³³, С.А. Тюлядин¹, И.В. Тимофеев³⁴, О.В. Ведрова⁹, В.В. Карасева⁹

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ³Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск; ⁴ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, Новосибирск; ⁵ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы», пос. Истра Московской области; ⁶ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; ⁷ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ⁸ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону; ⁹ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва; ¹⁰ГБУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; ¹¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск; ¹²ГБУЗ «Калужский областной онкологический диспансер», Калуга; ¹³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара; ¹⁴ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ¹⁵ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь; ¹⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ, филиал «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба», Обнинск; ¹⁷ГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск; ¹⁸ГБУЗ «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск; ¹⁹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь; ²⁰ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск; ²¹ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск; ²²ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер»; ²³ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха; ²⁴ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; ²⁵ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург; ²⁶ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа; ²⁷ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; ²⁸ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический онкодиспансер», Владимир; ²⁹ГБУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени С.Г. Примушко МЗ Удмуртской Республики», Ижевск; ³⁰ГБУ РС «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск; ³¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, Москва; ³²ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ³³ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск; ³⁴Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва
e-mail: atjulandina@mail.ru

Цель. Проанализировать особенности и характеристики BRCA-ассоциированного рака яичников в отношении личного и семейного онкологического анамнеза в российской популяции больных серозным и эндометриоидным раком яичников
Материалы и методы. В наблюдательное исследование OVATAR было включено 500 больных серозным и эндометриоидным РЯ, фаллопиевой трубы и раком брюшины. В данный промежуточный анализ вошли 494 пациентки, которым был проведен молекулярно-генетический анализ на наличие герминальных и соматических мутаций следующими методами: аллель-специфическая ПЦР на восемь наиболее часто встречающихся мутаций, секвенирование всех кодирующих районов генов BRCA1/2 (секвенирование следующего поколения) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA) в образцах крови и опухолевой ткани. У пациентов были собраны данные о личном и семейном онкологическом анамнезе, и принадлежности к этнической группе.

Результаты. В исследование вошли пациентки 15 национальностей, из них 86,7% (428/494) были русскими. Мутации генов BRCA1/2 определены у 140/494 (28,3%) больных РЯ. В соответствующих возрастных группах 40–59 лет BRCA-ассоциированный рак встречался достоверно чаще, чем у больных без мутаций BRCA1/2: 71,4% vs 28,6% (p=0,0001). Мутации в генах BRCA1/2 достоверно чаще встречались у пациенток с семейным анамнезом 62/140 (44,3%) по сравнению с пациентками без семейного анамнеза 70/354 (19,7%) (p=0,0001). 55,7% больных BRCA-ассоциированным РЯ не имелиотягощенного семейного анамнеза. У 18 из 140 больных BRCA-ассоциированным РЯ (12,9%) в семье встречались опухоли яичников, в большей степени у родственниц 1-й степени родства (10%). Мутации BRCA1/2 выявлены у 63,6% (14/22) больных с наличием родственниц 1-й степени родства с раком яичников.

В семьях пациенток с мутациями рак молочной железы встречался чаще, чем в семьях пациенток без мутаций 47/140 (33,6%) vs 43/354 (12,1%) (p=0,0001). Частота встречаемости мутаций BRCA1/2 между пациентками европеоидной и азиатской расы статистически не отличалась 28% (134/473) vs 30% (6/20).

Заключение. BRCA-ассоциированный рак яичников встречается в 28,3% случаев в российской популяции больных серозным и эндометриоидным раком яичников. Отягощенный семейный анамнез по РМЖ и РЯ чаще прослеживается у больных BRCA-ассоциированными опухолями. У больных с наличием родственниц 1-й степени родства с раком яичников вероятность нахождения мутации составляет 63,6%.

* OVATAR – OVarian cancer Non-Interventional Study. Treatment hAbits and epidemiology of BRCAm in Russian Federation (Неинтервенционное исследование рака яичников. Предпочтения врачей в отношении лечебных подходов и эпидемиология мутаций генов BRCA в Российской Федерации) NCT02122588.

Ошибки в диагностике и лечении трофобластических опухолей – главный фактор негативного прогноза

З.А. Гасанбекова, Л.А. Мещерякова

Место работы: ДЦГХ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: gasanbekova73@mail.ru

Цель. Провести анализ клинических ошибок у больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) для оптимизации результатов лечения в условиях регионов страны.

Материалы и методы. В основу работы положен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями.

В исследование включены: I группа – 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера (РОД) г. Махачкалы в период с 1993 по 2014 г., и II группа – 68 пациенток, подвергшихся нестандартному лечению в других лечебных учреждениях (в различных регионах России) и впоследствии госпитализированных в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1994 по 2014 г. Возраст пациенток варьировал от 16 до 57 лет.

Результаты. Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения в региональных центрах не осуществлялись стандартно для всех пациенток. Определение титра хорионического гонадотропина осуществлялось еженедельно (в соответствии со стандартом) только в 18% наблюдений, в 11% наблюдений – эпизодически и в 55% наблюдений контроль титра β -ХГ не производился.

Подобный подход привел к отсрочке постановки диагноза ЗТО и начала адекватного лечения у 76 (66%) пациенток, у 46 (40%) больных – сроком от 3 месяцев до 2 лет. Ошибки диагностического характера, допущенные врачами региональных клиник, выявлены в 66 (57%) наблюдениях. В 5 (4%) наблюдениях они имели изолированный характер и в 61 (53%) наблюдении сочетались с лечебно-тактическими. В представленных наблюдениях неверными являлись заключения разных этапов диагностического поиска (анамнестический, инструментальный, морфологический).

Ошибки, допущенные при интерпретации основных инструментальных методов исследований, имели место в 41 (36%) наблюдении. Из них рентгенологические ошибки установлены в 11 (10%) наблюдениях. В 27 (25%) наблюдениях, т.е. у каждой четвертой пациентки, оказался ошибочным ультразвуковой диагноз. При анализе высокоточных методов исследований выполненная в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга имела ошибочные заключения. На базе патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина, произведен пересмотр гистологических препаратов 72 (63%) больных, полученных в региональных лабораториях.

В результате выявлены грубые морфологические ошибки в 32 (44%) наблюдениях, классифицируемые как гиподиагностика – 17 (24%) наблюдений, гипердиагностика – в 10 (14%) наблюдениях и в 5 (16%) наблюдениях ЗТО принята за другие морфологические виды злокачественных опухолей. 63 (55%) пациенткам анализируемых групп не проведено полноценного инструментального обследования, что повлекло неверное стадирование заболевания и заниженную оценку риска резистентности опухоли к химиотерапии, следовательно, ошибочную тактику лечения. Наиболее часто встречаются комбинированные ошибки – 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным.

Только 8% пациенток из этой группы удалось излечить в региональных центрах. 74% излечены в специализированном учреждении. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности – 13%. Судьба 5% пациенток неизвестна. Результатом неоднократных выскабливаний полости матки, имевших место в 28% наблюдений, явилось появление новых отдаленных метастазов у 50% пациенток. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой маркерной ремиссии возросло в среднем

в 2 раза. В 47% наблюдений повторные выскабливания полости матки осложнились профузным кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к гистерэктомии.

На этапе лечения в региональных центрах хирургическая активность в обеих группах составила 72 (63%) наблюдения. То есть почти 2/3 больных подверглись хирургическому вмешательству при этом две трети из них до начала стандартной химиотерапии. Половина пациенток лишились фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%. Резистентность к стандартным режимам ХТ 1-й линии после хирургического вмешательства отмечена в 69% наблюдений. Ошибки химиотерапии при данном заболевании в региональных центрах составили 96% наблюдений.

Нестандартная химиотерапия проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная (68 и 32% соответственно). Подобный подход позволил достичь ремиссии только у 32% пациенток в условиях регионов. В 62% наблюдений заболевание прогрессировало, в 6% установлен рецидив заболевания, в результате возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явился летальный исход 11% пациенток. Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений ЗТО в регионах достигла лишь 51%. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре. Летальность в этой группе составила 4%.

Судьба еще 4% пациенток неизвестна. Частота излечений в группе больных РОД (I группа) составила 68%, что значительно ниже результатов специализированных трофобластических центров – 98%. Потенциальная и реальная летальность в группе РОД достигла 32%, что в 16 раз выше летальности в специализированном центре (2%). Согласно проведенному анализу II группы, на этапе лечения в региональных медицинских центрах в 90% наблюдений заболевание на фоне проводимой терапии прогрессировало, ремиссия достигнута только в 10% наблюдений, которая впоследствии прервана рецидивом заболевания.

Ошибочный подход привел к возникновению катастрофических цифр резистентности опухоли – 87%, что в 7,3 раза выше резистентности при стандартизованном лечении в РОНЦ (резистентность у первичных больных составляет 12%). При выбранной тактике потенциальная летальность во II группе на этапе лечения в региональных клиниках достигает 100%. Для спасения жизни этих пациенток возникла необходимость госпитализации в специализированное по лечению трофобластических опухолей гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина. И лишь колоссальные усилия специалистов РОНЦ позволили вылечить 87% из них.

Заключение. Результаты проведенного исследования дают основание считать, что данное заболевание продолжает оставаться проблемой для всех звеньев практического здравоохранения, нуждается в оптимизации диагностики и лечения в медицинских учреждениях регионов, свидетельствует о необходимости повышения профессиональной подготовки гинекологов и онкологов в разделе ЗТО. Все выше изложенное демонстрирует острую необходимость создания специализированных трофобластических центров в регионах высокой рождаемости, каким является Республика Дагестан.

Молекулярно-генетический портрет у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки и микроинвазивным раком шейки матки

П. И. Ковчур, О. В. Курмышкина, Л. И. Щеголева, Т. О. Волкова
Место работы: ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск
e-mail: pkovchur@mail.ru

Цель. Возможность создания комплексного молекулярно-генетического «портрета» рака шейки матки (РШМ) и формирования основы для целенаправленного, рационального поиска биомаркеров для дифференциальной диагностики и мишеней для мультитаргетной терапии рака шейки матки.

Материалы и методы. Исследованы уровни экспрессии генов VEGF-C, VEGF-R3, PlGF, ETS1 в образцах морфологически нормального эпителия с ВПЧ (-/), фоновых изменений, ЦИН 1-3, преинвазивного и микроинвазивного РШМ. Проведен сравнительный RNAseq анализ на платформе Illumina (MiSeq) транскриптома преинвазивного и микроинвазивного рака на предмет поиска генов, ассоциированных с ангиогенезом/ЛА/ЭМП. Оценен уровень экспрессии CD95 и активности каспаз, содержание регуляторных Т-клеток в образцах периферической крови у 285 пациенток с ДНК ВПЧ (100%). Контроль – 30 здоровых женщин (без ВПЧ и патологии шейки матки).

Анализ уровня экспрессии генов проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе StepOnePlus («ABI Technologies», США). Иммунофенотипирование CD4-Tregs проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе MACSQuant (Miltenyi Biotec, Германия) с использованием флуорофор-меченных моноклональных антител против CD-антигенов человека: CD4-FITC, CD25-APC, CD127-RPE, анти-FoxP3-RPE (Dako, Дания; Miltenyi Biotec, Германия).

Содержание TGFb1 в плазме крови больных и контрольной группы оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием набора Platinum ELISA («eBioscience», США); определение оптической плотности проводилось на приборе SpectraMax i3 (Molecular Devices, США). Определение активности каспаз-3, -6, -8 и -9 спектрофлуориметрическим методом с использованием AFC-меченных тетрапептидных субстратов (BioRad, США). Экспрессия мРНК каспаз оценивалась методом ПЦР в режиме «реального времени».

Результаты. Проведен анализ экспрессии спектра генов, контролирующих ключевые точки сигнальных путей лимфоангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода. Показано увеличение экспрессии генов VEGF-C, VEGF-R3, PlGF и ETS1 в клетках преинвазивного РШМ, что указывает на очень раннее формирование лимфангиогенного профиля РШМ и является необходимой предпосылкой для последующей диссеминации опухолевых клеток. Это лимфангиогенное «переключение» затрагивает уровни ростовых факторов (VEGF-C, PlGF), уровни их рецепторов (VEGF-R3) и уровни эндотелий-специфичных внутриклеточных транскрипционных факторов (ETS1).

Проанализированы изменения численности популяций лимфоцитов с фенотипами CD95, CD3 CD95/high, CD3 CD4 CD95/high, CD3 CD8 CD95/high. Выявлено повышение экспрессии CD3 CD95/high Т-клеток (эффекторов) и CD3 CD495/high Т-хелперов ($p < 0,05$). Не отмечено повышения экспрессии CD3 CD8 CD95/high (Т-киллеры) ($p > 0,05$). Отмечено повышение экспрессии рецептора апоптоза CD95 на лимфоцитах ($p < 0,05$) и увеличение количества CD4 CD25

Т-клеток, которые идентифицировали по фенотипам CD4 CD25/high и CD425127dim/negFoxP3 ($p < 0,05$) и увеличение продукции TGF- β 1 Treg-клетками ($p < 0,05$). Выявлено повышение количества клеток с фенотипом CD4 () CD25 (high), CD4 () CD25 () CD127 (dim/neg) и CD4 () CD25 () FoxP3 () ($p < 0,05$).

Таким образом, распространение Tregs в циркуляции и увеличение уровня секретируемого ими TGFb1, способного индуцировать экспрессию факторов VEGF-сигнального пути опухолевыми и эндотелиальными клетками, происходит на наиболее ранних этапах развития РШМ. Обнаружено увеличение активности CD95-регулируемой каспазы-8 и эффекторной каспазы-3 в лимфоцитарной фракции больных ЦИН и РШМ. Увеличение активности каспазы-6 наблюдали в 25% случаев ЦИН и большинстве случаев РШМ IA стадии.

После хирургического лечения (диатермоконизация ш/матки) отмечена тенденция к постепенному восстановлению нормальных значений показателей клеточного иммунитета в течение 3 месяцев. При комплексном лечении (диатермоконизация шейки матки аллокин-альфа 1,0 мг 6 раз п/к) происходит эффективная нормализация Т-хелперов, Tregs, снижение уровня экспрессии CD95-маркера и супрессорного цитокина TGF- β 1 и FOXP3, уровня активности каспаз-8, -9, -3 и -6 в циркулирующих лимфоцитах, а также снижение ВПЧ-позитивных пациенток (1,7%) и отсутствие онкобелка E7 ($p < 0,01$).

Заключение. Впервые проведен анализ транскриптома преинвазивного и микроинвазивного РШМ. Описан спектр генов и сигнальных путей, ассоциированных с ангиогенезом/лимфоангиогенезом и ЭМП, дифференцирующих эти два состояния. Показано, что развитие РШМ на самых ранних этапах сопровождается скоординированными изменениями исследуемых показателей как на локальном, так и системном уровнях. Проведение комплексной терапии с применением иммуномодулирующих препаратов позволяет улучшить результаты лечения и предотвратить рецидивы заболевания. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 17-75-10027).

Развитие сети равных консультантов для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы

А. А. Модестов, Е. Н. Башта

Место работы: КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Благотворительная программа «Женское здоровье», Краснодар
e-mail: irin.vinnik@gmail.com

Цель. Организовать и опробировать систему информационной, эмоциональной, психологической поддержки и социального сопровождения для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной сферы в онкологических учреждениях страны.

Материалы и методы. Задачи равного консультирования: 1. Мотивация клиента на принятие диагноза и формирование приверженности лечению. 2. Предоставление клиенту необходимой информации в доступной для него форме. 3. Оказание клиенту эмоциональной поддержки. 4. Содействие предоставлению клиенту полного спектра услуг в области лечения и реабилитации. 5. Помощь клиенту в преодолении сложных жизненных ситуаций. Равный консультант – это женщина, которая сама пережила все этапы онкологического заболевания репродуктивной системы и которая может и готова дать серьезную, долговременную поддержку той,

которая только получила подобный диагноз. Восемь онкодиспансеров из 8 регионов России открыли в этом году у себя кабинеты равного консультирования, где уже начали работать обученные нами волонтеры.

Методы: 1. Проект реализуется в сотрудничестве между онкологическими учреждениями и НКО. В 11 регионах, согласившихся принять участие в проекте, созданы рабочие команды, включающие представителя администрации ключевого онкологического учреждения, представителя психологической службы ключевого онкологического учреждения, представитель некоммерческой организации, работающей с пациентским сообществом. Проработаны опасения в отношении работы равных консультантов и пути преодоления этих опасений. 2. Активисты из числа женщин с диагнозом из 11 регионов прошли отбор и специальное обучение в рамках проекта. 3. Разработаны ключевые документы для взаимодействия онкослужбы региона, НКО и равных консультантов. 4. Организована профессиональная супервизия для равных консультантов. Почему равные консультанты делают систему здравоохранения лучше: 1. Равный консультант вдохновляет и обнадеживает нового пациента своим собственным примером, формирует доверие к врачам и лояльность к лечению, вселяет уверенность в то, что рак можно преодолеть, лечение можно пройти, можно вернуться к полноценной жизни; 2. Равный консультант помогает сориентироваться внутри медицинского учреждения и процесса лечения; 3. Равный консультант предоставляет информацию по социальным вопросам – как оформить инвалидность, как получить пенсию по инвалидности и другие льготы, как выстроить отношения с работодателем; 4. Равный консультант предоставляет информацию о существующих в регионе помогающих сервисах: магазинах реабилитационных средств, белья, протезов, мастерских по пошиву париков и головных уборов, реабилитационных центрах и программах, группах поддержки за рамками мед учреждения; 5. Равный консультант в случае необходимости свяжет пациента с немедицинскими специалистами (юристами, психологами).

Результаты. В проекте принимают участие 11 регионов; полный цикл подготовки равному консультированию прошли 60 активистов; модель равного консультирования будет запущена и отработана в 8 региональных медицинских учреждениях; полный цикл подготовки равному консультированию прошли 60 активистов; услуги равных консультантов по социальному сопровождению, психологической и информационной поддержке получают 2 500 женщин с онкологическими заболеваниями.

Заключение. Проект «Развитие сети равных консультантов для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы в онкодиспансерах» поддержан президентским грантом, и в 2018 г. впервые в России мы начали обучение равному консультированию в сфере онкологии.

Роль внутриартериальной химиотерапии в лечении локо-регионарных рецидивов рака шейки матки

В.А. Солодкий, Н.А. Хороненко, Ю.М. Крейнина

Место работы: Российский Научный центр Рентгенодиагностики Минздрава России, Москва

e-mail: N. Khoronenko@mail.ru

Цель. Улучшение результатов лечения больных локо-регионарными рецидивами рака шейки матки, в том числе в ранее облученных зонах, за счет применения локо-регионарных вариантов внутриартериальной химиотерапии (химиоэмболизации, химиоинфузии).

Материалы и методы. В исследование включены 33 женщины с диагнозом рак шейки матки со стадией – рТ1N0Mo – рТ3N0Mo. Морфологически у всех (100%) женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1–3. Всем пациенткам проведено 2 курса регионарной внутриартериальной химиотерапии в режиме TP.

Результаты. При осмотре у всех пациенток отмечено уменьшение размеров опухоли. Клинический ответ в виде снижения болевого синдрома, отсутствия ранее имевшихся кровянистых выделений их половых путей был отмечен у всех пациенток. Опухолевый ответ оценивался по критериям RECIST 1:1. Полная регрессия рецидивной опухоли отмечена у 5 пациенток (~15%), частичная регрессия – у 18 (~54%), стабилизация опухолевого процесса – у 8 (~24%) женщин. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 2 (~7%) пациенток. Достигнутый объективный ответ позволил в последующем реализовать хирургический этап лечения у 27 (~81%) женщин, 4 (~13%) больным удалось провести лучевую терапию, двум (~7%) больным в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде метастатического поражения легких в этом случае была реализована системная химиотерапия.

Заключение. Предварительный анализ свидетельствует, что внутриартериальная химиотерапия в лечении локо-регионарных рецидивов рака шейки матки IB–IIIB ст. позволяет добиться объективного ответа у ~93% пациенток. У преобладающего числа больных (~81%) удалось реализовать хирургический этап.

Мультидисциплинарный подход в диагностике заболеваний молочных желез и органов малого таза как вторичная профилактика рака

И.И. Черниченко, Я.Л. Геращенко

Место работы: Медицинское учреждение «Белая роза», Санкт-Петербург

e-mail: 9119736687@mail.ru

Цель. Представить алгоритм организации обследования женщин с целью раннего РМЖ и РО в негосударственном некоммерческом учреждении – медицинском учреждении «Белая роза» (Санкт-Петербург), доказать эффективность его работы.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты (МК) более 164 000 женщин, обследованных в МУ «Белая роза», за период с 2012 по 2018 г. Все пациентки распределены на три возрастные группы 18–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет. Регистрация данных в электронной МК и статистический анализ показателей проводились в «Системе Автоматизации Медико-Страхового Обслуживания Населения» КПС «Самсон», версия 2.5 (ООО «Самсон Групп»). Интервал обследования – 1 год. Статистические данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка среднего.

Методы обследования: анамнестический, осмотр, пальпация, кольпоскопия, забор цитологического материала (ЦМ) из цервикального канала, забор ЦМ отделяемого из сосков (по показаниям), ультразвуковое исследование МЖ и органов малого таза (ОМТ), рентгеновская маммография (ММГ) с двух сторон в двух проекциях (у женщин старше 40 лет) с 2017 г. выполняется согласно приказу №572 МЗ РФ от 1.11.2012. (ММГ выполняется с 35 лет 1 раз в 2 года и с 50 лет – ежегодно). Критерии оценки наличия и отсутствия патологии МЖ и органов малого таза (ОМТ) основывались на стандартных рентгенологических, ультразвуковых (УЗ), пальпаторных сведениях о толщине, плотности, размерах и соотношении орга-

нов и тканей для разных возрастных групп, классификации BI-RADS, по лабораторным показателям.

Результаты. За период с 2012 по 2017 г. включительно обследованы более 164 000 женщин (11 931 – в 2012 г., 16 866 – в 2013 г., 22 416 – в 2014 г., 26 101 – в 2015 г., 43 526 – в 2016 г., 43 487 – в 2017 г.) (27 388±4 102 в год). Диагностировано 962 случая РМЖ: 210 (1,76%) – в 2012 г., 118 (0,69%) – в 2013 г., 241 (1,07%) – в 2014 г., 130 (0,49%) – в 2015 г., 136 (0,31%) – в 2016 г., 127 (0,29%) – в 2017 г. (160±21 за год). 400 онкологических заболеваний РО: 82 (0,69%) – в 2012 г., 65 (0,38%) – в 2013 г., 49 (0,22%) – в 2014 г., 83 (0,32%) – в 2015 г., 54 (0,12%) – в 2016 г., 67 (0,15%) – в 2017 г. (66±5 за год).

Анализ выявленных случаев рака РО за 2017 г.: ЗНО большой срамной губы – 1, ЗНО вульвы неуточненной части – 2, ЗНО внутренней части шейки матки (ШМ) – 8, ЗНО наружной части ШМ – 9, ЗНО ШМ неуточненной части – 16, ЗНО тела матки неуточненной локализации – 10, ЗНО яичника – 15, ЗНО других уточненных РО – 1, ЗНО РО неуточненной локализации – 5. Всего – 67. Анализ выявленных случаев рака РМЖ за 2017 г.: ЗНО соска и ареолы МЖ – 2, ЗНО центральной части МЖ – 9, ЗНО верхне-внутреннего квадранта МЖ – 8, ЗНО нижне-внутреннего квадранта МЖ – 11, ЗНО верхнее-наружного квадранта МЖ – 63, ЗНО нижнее-наружного квадранта МЖ – 7, поражение МЖ, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций – 9, ЗНО МЖ неуточненной части – 18. Всего – 127.

По результатам комплексного обследования пациентки с образованиями, требующими верификации и подозрением на РМЖ и РО, направлены в специализированные центры. В городской онкологический диспансер: в 2015 г. – 887, в 2016 г. – 1806, в 2017 г. – 2084 (1 529±361) женщин. В консультативный научно-практический центр (онкологический): в 2015 г. – 158, в 2016 г. – 89, в 2017 г. – 58 (101±29) женщин. В Ленинградский областной онкологический диспансер: в 2015 г. – 2, в 2016 г. – 52, в 2017 г. – 42 (26±15) женщин. В маммологический центр СПбГМУ им. Павлова: в 2017 г. – 280 женщин. Пациентки с заболеваниями МЖ, не требующими оперативного лечения для дальнейшей диагностики, динамического контроля и лечения, направлены в специализированный центр «Дом здоровья». Для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии, УЗИ контроля, подбора этиотропной терапии: в 2015 г. – 321, в 2016 г. – 335, в 2017 г. – 336 (330±4) женщин. С заболеваниями РО в городскую больницу № 20: в 2015 г. – 67, в 2016 г. – 3 603, в 2017 г. – 2 585 (2 085±1 051) женщин. К районному онкогинекологу: в 2015 г. – 61, в 2016 г. – 74, в 2017 г. – 52 (62±6) женщин.

Заключение. Использование опыта МУ «Белая роза» (Санкт-Петербург) по стандартизации обследования МЖ и маршрутизации пациенток может рассматриваться как пока единственный реально работающий вариант скрининга и улучшить показатели раннего выявления, заболеваемости РМЖ и РО, повлиять на качество и продолжительность жизни женщин.

Экспрессия раковых тестикулярных антигенов в клетках HeLa

Х.А. Могушкова, Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина, Н.Н. Тимошкина

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: hava_zanzibar@mail.ru

Цель. Изучение в модельных условиях в клетках HeLa спектра экспрессии РТА.

Материалы и методы. В модельном эксперименте использовали культуру перевиваемых адгезионных клеток HeLa (рак шейки матки), выращенную в стандартных условиях. Определение относительной экспрессии 12 генетических локусов (GAGE4, STAG1B, BAGE, MAGEA1, MAGEB2, MAGEA3, GAGE1, MAGEC1, MAGEB1, MAGEA4, MAGEA2, GAGE3) проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR).

Суммарную РНК из тканей выделяли по методу Р. Chomczynski и N. Sacchi (2006). Для синтеза библиотеки кДНК использовали набор реагентов «РЕБЕРТА-Л» («Интерлабсервис», Россия). Праймеры разработали с использованием базы данных NCBI GenBank. RT-qPCR-амплификацию проводили на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA). Генетический локус GAPDH использовали в качестве референтного.

Результаты. Как следует из наших данных, все исследованные локусы по уровням транскрипционной активности разделились на подгруппы: высокоэкспрессивный локус – GAGE4; ограниченно-экспрессивные локусы – STAG1B, BAGE, MAGEA, MAGEB2, MAGEA3; низкоэкспрессивные локусы – GAGE1, MAGEC1, MAGEB1, MAGEA, MAGEA2; ультранизкоэкспрессивный локус – GAGE3.

Уровень относительной экспрессии РТА-генов выявил высокую вариабельность, достигающую диапазона почти 100-кратного размаха. Однако принадлежность к одному семейству не являлась гарантией однотипных показателей экспрессии исследованных локусов. Для семейства MAGE это предположение в рамках данного исследования подтвердилось: локусы MAGEA1 MAGEB2 и MAGEA3 проявляли идентичные уровни транскрипционной активности.

Заключение. Полученные данные позволяют более эффективно использовать линии перевиваемых клеточных культур, использующих для антигенной нагрузки дендритно-клеточных вакцин, применяемых для лечения различных онкологических заболеваний.

Сравнительная оценка экспрессии цитокератинов 8/18 в клетках солидной и асцитной форм рака яичников

С.А. Калюжный, Т.А. Богуш, Е.А. Богуш, Н.О. Вихлянцева, В.Ю. Кирсанов, С.А. Тюляндин

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: Labmedchem@mail.ru

Цель. Диссеминация опухоли по брюшине, сопровождающаяся ростом опухолевых клеток в асцитической жидкости, – наиболее частый признак прогрессирования рака яичников. Актуальность молекулярной диагностики асцитного рака яичников подтверждается устойчивостью данной формы заболевания практически ко всем схемам химиотерапии, применяющимся при лечении солидного новообразования.

При этом известно, что повышение метастатического потенциала и индукция резистентности к противоопухолевым препаратам, ассоциировано с утратой цитокератинов 8/18 (ЦК8/18). По мнению авторов, потеря этих белков клетками рака яичников также может являться патогенетическим фактором, способствующим их выживанию в асцитической жидкости. Целью исследования явилась проверка этой гипотезы путем сравнительной количественной оценки экспрессии ЦК8/18 в клетках солидного и асцитного рака яичников.

Материалы и методы. Исследование проведено на опухолевых клетках, полученных из образцов солидного ($n=36$) и асцитного ($n=12$) рака яичников. В работе использованы антитела к ЦК8/18 (ab53280) и вторичные антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab90510). Измерение проводили на проточном цитометре Navios с помощью программы FlowJo 10,0 и критерия Колмогорова-Смирнова.

Оценены количественные показатели экспрессии: уровень – количество (%) специфически флуоресцирующих клеток относительно показателя в контроле; интенсивность – отношение специфической флуоресценции клеток в опыте к контролю; индекс – произведение уровня и интенсивности экспрессии, деленное на 100.

Результаты. Экспрессия ЦК8/18 выявлена во всех образцах солидного и асцитного рака яичников, при этом индивидуальные различия между показателями были значительными (до 5 раз). В ткани солидной формы средние показатели экспрессии ЦК8/18 составили $40,9 \pm 12,0\%$; интенсивности – $3,9 \pm 1,6$; индекса – $1,8 \pm 1,0$; а в опухолевых клетках, полученных из асцитической жидкости, – $17,2 \pm 7,9\%$; $1,6 \pm 0,9$ и $0,2 \pm 0,14$ соответственно.

Таким образом, в клетках асцитного рака яичников по сравнению с солидным новообразованием уровень и интенсивность экспрессии ЦК8/18 снижены в 2,4 раза, а индекс – в 9,0 раз. Различия между группами солидная опухоль vs асцитная статистически значимы ($p < 0,0005$). Аналогичные результаты были получены при оценке средних показателей экспрессии ЦК8/18 не только в целом по группе, но и при сравнении «внутри одного больного» при прослеженности от диагностирования заболевания до диссеминации опухоли по брюшине.

Заключение. Получено доказательство правомочности гипотезы авторов о патогенетической значимости утраты ЦК8/18 в развитии асцитной формы рака яичников при диссеминации опухоли по брюшине. Это изменение молекулярного фенотипа опухолевых клеток может являться одним из факторов, который способствует выживанию эпителиальных опухолевых клеток в интерстициальных жидкостях.

Оценка показателей гаптоглобина в сочетании с ультразвуковым мониторингом при локальных рецидивах рака яичников

М.М. Сергеева, Н.А. Максимова, Е.И. Сурикова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: maximovanataly@mail.ru

Цель. Определение диагностической ценности, сопоставление и оценка полученных данных гемодинамических показателей при доплерографии, доплерометрии и содержания в плазме крови гаптоглобина при локальных рецидивах рака яичников на этапах динамического мониторинга противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В процессе мониторинга было обследовано 50 больных с локальными рецидивами рака яичников на этапах химиотерапевтического лечения и 11 женщин, продолжавших наблюдение в состоянии ремиссии (без рецидива), и у здоровых женщин ($n=15$).

Всем больным проводилась УЗ-оценка эффективности лечения рецидивов с помощью определения совокупности сонографических признаков локальных опухолевых характеристик и методики с прицельной топической и динамической

оценкой параметров в режимах цветовой и энергетической доплерографии изменения соотношения пиковых артериальных систолических скоростей внутриопухолевой гемодинамики, а также определяли содержание гаптоглобина в плазме крови.

Результаты. В группе больных, у которых УЗ-картина отражала полный или частичный эффект, на этапах химиотерапевтического лечения уровень гаптоглобина был $1,76 \pm 0,17$ г/л, что соответствовало значениям в группе больных с ремиссией и был на 48% выше ($p < 0,05$), чем в группе здоровых женщин. У пациенток, находящихся в стадии ремиссии, уровень гаптоглобина был на 50% выше уровня у здоровых женщин при ($p < 0,005$) и попадал в референтный интервал – менее 2 г/л. В группе больных с отрицательной динамикой ультразвуковой картины содержание гаптоглобина составило $2,93 \pm 0,34$ г/л, что превысило в 2,5 раза уровень у здоровых женщин ($p < 0,001$) и был на 65% выше ($p < 0,01$) значений в группе больных с ремиссией.

Заключение. У больных с рецидивами рака яичников при отрицательной динамике ультразвуковой картины и усилении васкуляризации в локальной рецидивной опухоли отмечается значительное увеличение содержания гаптоглобина в крови, что является дополнительным маркером в мониторинге рецидивов рака яичников.

Применение комбинации треоосульфана+иринотекана в лечении платино-резистентного рака яичников

Е.Ю. Жаркова, Э.А. Жаврид, М.А. Бармотько, О.А. Каленик, Е.В. Суколинская, Н.Б. Ермаков, И.Н. Журавкин

Место работы: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Боровляны, Минский район, Республика Беларусь

e-mail: enuoti@gmail.com

Цель. Оценить эффективность применения треоосульфана в сочетании с иринотеканом в качестве терапии платино-резистентного РЯ.

Материалы и методы. В 2014–2015 гг. треоосульфана с иринотеканом был применен у 27 пациенток раком яичников в качестве 4±5-й линий лечения: треоосульфана 5, 6, 7 г/м² и иринотекана 180 мг/м² в 1-й день. Медиана времени до прогрессирования составила 2,6 мес. С учетом токсичности и эффективности для дальнейшего изучения избрана доза треоосульфана 6 г/м². С июля 2015 г. в проспективное исследование включено 34 пациентки с платино-резистентным РЯ: медиана выживаемости до прогрессирования составила у них 3,45 мес. после последнего введения препаратов платины.

Помимо платино-резистентности, дополнительными критериями для включения в исследование являлись: ECOG 0–2 балла, адекватная функция костного мозга, почек и печени. Возраст пациенток колебался от 34 до 72 лет, медиана – 57 лет. В структуре гистологических подтипов опухоли преобладала серозная аденокарцинома – 33 пациентки (97,1%). Химиотерапия по схеме треоосульфана с иринотеканом проводилась в качестве второй линии лечения. Треосульфана вводили внутривенно капельно в течение 30 мин. в дозе 6 г/м² с последующим 2-часовым введением иринотекана в дозе 180 мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами составил 21 день, всего проведено 158 курсов.

Результаты. К настоящему времени прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 30 пациенток (88,2%). Медиана времени до прогрессирования составила 6,02 мес.,

4 пациентки находятся в ремиссии при сроках наблюдения 1, 5, 3, 5 мес. Среди побочных эффектов преобладала гематологическая токсичность, которая выявлена у 20 (61,7%) пациенток: нейтропения – у 20, тромбоцитопения – у 5. В подавляющем большинстве случаев токсичность соответствовало I–II ст. выраженности и только в 1 случае развилась тромбоцитопения III ст. У 2 пациенток развилась диарея II ст. на 4–5-е сутки после курса лечения.

Заключение. Выраженность лечебного эффекта и низкий профиль токсичности комбинации треосульфана с ириноканом свидетельствуют о возможности ее использования у пациенток с платино-резистентным раком яичником.

Пятилетняя выживаемость больных местнораспространенным раком шейки матки в зависимости от применения различных модификаций неоадьювантной химиотерапии

А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц, Е.В. Вереникина, Н.Д. Ушакова, М.Л. Адамян, Т.Г. Чалабова, Г.М. Селезнева

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

Цель. Оценить влияние различных модификаций неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) на общую пятилетнюю выживаемость (ОВ) больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) с включением в программу лечения плазмафереза (ПА) и неспецифической иммунотерапии.

Материалы и методы. Первым этапом лечения 79 больным МРРШМ T2a–2bN0–1M0 стадий проведены курсы НАХТ по схеме: цисплатин и блеоцин. Первую группу составили 20 больных, которым с целью деблокирования рецепторного аппарата клеток и повышения эффективности ХТ, проведен сеанс ПА, через сутки после которого начинали курс НАХТ. Вторую группу составили больные (n=31), которым проведен сеанс ПА, через сутки после которого начинали курс НАХТ.

Учитывая, что у всех больных, включенных в исследование, РШМ развился на фоне ПВИ 16/18 типов, а также иммуносупрессию у онкологических больных, параллельно с курсом НАПХТ проводили курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа». Третью группу составили 20 больных, получивших стандартную НАХТ по схеме: цисплатин, блеомицетин.

В случае успешного неоадьювантного этапа лечения и перевода опухоли в резектабельное состояние, вторым этапом выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками типа Piver III с последующей лучевой терапией (ЛТ). При этом у 5 больных второй группы отмечен полный лекарственный патоморфоз опухоли, вследствие чего ЛТ не проводилась. При невозможности выполнения радикального хирургического лечения, больным проводили ЛТ и курсы ХТ.

Результаты. Среди исследуемых групп максимальная ОВ отмечена у больных второй группы, получавших ПА, курсы НАПХТ и иммуномодулятор «Аллокин-альфа». В этой группе ОВ составила 83,5±4,6%, что значительно превышает показатели ОВ в группе больных, пролеченных по стандартной методике (50,6±6,6%). Различия статистически значимы, p=0,0462 (Log-Rank test). При сравнении ОВ у больных первой и третьей групп не удалось достигнуть статически значимых

различий p=0,345 (Log-Rank test). У больных, получавших ПА и курсы НАПХТ, ОВ составила 67,7±8,5%. Важно отметить, что медиана выживаемости у больных третьей группы равна 40 месяцам, тогда как медиана в первой и второй группах не достигнута.

Заключение. Проведение НАХТ в сочетании с ПА и неспецифической иммунотерапией при лечении больных МРРШМ патогенетически оправдано, так как позволяет усиливать действие цитостатиков на опухоль, обладает иммуномодулирующим действием на организм больных и достоверно повышает общую 5-летнюю выживаемость больных.

Значение МР-изображений для определения объемов облучения при внутриполостной ЛТ местнораспространенного РШМ в режиме онлайн с применением методики 3D-планирования

Е.Ю. Ломтева, Ю.Ю. Игнатъева, М.В. Лаврова, Е.А. Комелевич, Т.А. Овсянникова, А.А. Конько, В.В. Оточкин

Место работы: ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

e-mail: juja70@bk.ru

Цель. Изучить значение применения совмещения КТ- и МР-изображений при проведении внутриполостной ЛТ режиме онлайн с применением методики 3D-планирования у больных с местнораспространенным раком шейки матки.

Материалы и методы. Использованы результаты лечения и наблюдения 23 пациенток в период 2016–2018 гг., имеющих гистологически верифицированный диагноз плоскоклеточного рака шейки матки: 1 кл. ст. – 10,5%; 2В кл. ст. – 55%; 3В и С кл. ст. – 34,5%.

Возраст пациенток колебался от 27 до 77 лет. На 1-м этапе проводился курс конформной ДЛТ на линейном ускорителе ч\з открытые поля: РОД = 2 Гр 1 р\д 5 р\нед до СОД = 46 Гр на фоне в \в кап «Цисплатан» 40 мг\м. кв. 1 р\нед до №3–5. В случае сохранения поражения параметриев на СОД=46 Гр, подводился «буст» на параметрий до СОД=50 Гр. На 2-м этапе проводилась ВПЛТ на брахитерапевтическом аппарате «Microselectron HDR», источник Ir 192, HDR (высокая мощность дозы) в режиме онлайн с применением методики 3D-планирования и использованием совмещения МР-изображений для формирования объемов облучения высокого (HR) и промежуточного (IR) рисков.

РОД (HR D90%) = 7 Гр 1 р\д 1 р\нед до №4. СОД (HR D90%) = 28 Гр экв. 40 Гр. Суммарные эквивалентные дозы за весь курс на HR D90% составили 86–91 Гр, на IR 90% 60–62 Гр. Дозы на критические органы (пр. кишка, моч. пузырь, сигм. кишка – 2 см куб.) не превысили уровень толерантных значений согласно рекомендациям GEC ESTRO и МЗ РФ 2017 г. Во время лечения наблюдались лучевые реакции в виде: луч. эпителиита 1–2 ст., луч. ректита 1 ст., луч. цистита 1 ст., луч. эпидермита 1–2 ст. Поздних лучевых повреждений за время наблюдения не выявлено. МРТ выполнялась на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использовались стандартные импульсные последовательности, ДВИ и болюсное контрастирование в начале и конце ХЛТ, также непосредственно перед ВПЛТ.

Результаты. В настоящее время у наблюдаемых пациенток не выявлено местного рецидива заболевания и тяжелых поздних лучевых повреждений – на МРТ-изображениях до начала ЛТ во всех случаях (n=23) определялась первичная опухоль с ярким МР-сигналом на ДВИ и с интенсивным неоднородным накоплением контрастного вещества. При наблюдении

в динамике на МРТ во всех случаях отмечалось уменьшение размеров опухоли с появлением фиброза по периферии.

Сохранялось повышение МР-сигнала на ДВИ и интенсивное накопление контрастного вещества от опухоли, отражающее частичный лечебный патоморфоз. При дальнейшем динамическом наблюдении пациенток в 21 случае (n=21; 91%) через 6 месяцев опухоль не дифференцировалась на изображениях. У двух пациенток (n=2; 9%) полный регресс опухоли наблюдался через 12 месяцев после ЛТ.

Заключение. Использование совмещения МР-изображений для формирования объемов облучения в при проведении ВПЛТ в режиме онлайн с применением методики 3D-планирования дает возможность учета индивидуальных анатомических особенностей пациентки и подведения радикальных доз на опухоль с неперевышением толерантных доз на критические органы.

Коррекция посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки применением ксенонотерапии

Н.Н. Попова, А.И. Шихлярова, Т.П. Протасова, Ю.Ю. Арапова, А.П. Меньшенина, А.А. Коробов

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: protasovatp@yandex.ru

Цель. Тяжесть проявлений посткастрационного синдрома (ПКС) и противопоказания к использованию заместительной гормональной терапии требуют разработки эффективных методик сопроводительной терапии больных раком шейки матки (РШМ) после расширенной пангистерэктомии. Целью работы стала оценка возможности купирования ПКС у больных РШМ применением ксенона, обладающего нейропротекторным и стресслимитирующим действием.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 30 пациентках, больных РШМ, в раннем послеоперационном периоде после радикального хирургического лечения: 15 женщин, получивших 5 сеансов КТ в программном экспоненциальном режиме – I-я гр., 15 – II-я (контрольная) гр. Для оценки функционального состояния (ФС) ЦНС больных на этапах лечения исследовали показатели ЭЭГ, электропроводность кожи в репрезентативных аурикулярных точках методом «Биорефер», результаты психологического тестирования. Качество жизни пациенток определяли по характеру интегральных реакций (ИР) организма.

Результаты. На фоне КТ отмечены снижение представленности высокочастотных ритмов ЭЭГ, увеличение мощности альфа-ритма, его замедление и восстановление зональных различий, а также электропунктурные признаки оптимизации ФС гипоталамуса, коры больших полушарий и ЦНС в целом: устойчивость уровня встречаемости состояния функциональной нормы, снижение – гиподисфункции, рост – умеренной гиперфункции соответственно.

Анализ структуры ИР в I-й гр. больных показал увеличение антистрессорной компоненты. Субъективным подтверждением улучшения ФС нервной системы и адаптивного статуса пациенток после КТ стало улучшение общего состояния и настроения, нормализация сна. Во II-й гр., напротив, в послеоперационном периоде увеличивалась доля реакции стресс, отмечены психологические, ЭЭГ- и электропунктурные показатели ухудшения ФС ЦНС.

Заключение. Ксенонотерапия за счет активации стресслимитирующих систем и нормализации центральной регуляции способствует коррекции системных нарушений и улучшению качества жизни у больных РШМ после радикального лечения.

Циторедуктивные операции при раке яичников 3С стадии

А.В. Шелехов^{1,2,3}, В.В. Дворниченко^{1,2,3}, Р.И. Расулов^{1,3}, С.И. Радостев¹, Д.Д. Морилов¹, А.Г. Захаров¹, А.А. Медведников¹, И.В. Ушакова^{1,3}

Место работы: ¹ГБУЗ «Областной диспансер», Иркутск; ²Иркутский государственный медицинский университет, кафедра онкологии и лучевой терапии; ³ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Росздрава», Иркутск

e-mail: avshirkru@yandex.ru

Цель. Внедрение в практику применения циторедуктивных оперативных пособий с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии (ГИИХ) при раке яичников 3С стадии.

Материалы и методы. В исследование включены пациентки, страдающие раком яичников 3С стадии. Группа клинического сравнения (ГКС) (n=53): первым этапом проводили 3 курса неoadъювантной химиотерапии с последующим оперативным вмешательством в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. Период набора – 2013–2018 гг. Основная группа (ОГ) (n=32): циторедуктивное вмешательство, включающее не только экстирпации матки с придатками, оментэктомии, но и удаление части органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Период набора – 2016–2018 гг. ОГ подразделялась на основную группу 1 (ОГ 1) – 18 пациенток, подвергшиеся только выполнению циторедуктивной хирургии (ЦХ) после 3 курсов неoadъювантной химиотерапии; и на основную группу 2 (ОГ 2) – 14 человек, которым первым этапом выполнялась ЦХ с технологией ГИИХ, затем, спустя 28 дней, – 6 курсов адъювантной химиотерапии. При индексе перитонеального канцероматоза (ИПК) до 14 включительно пациентки распределялись в ОГ 2, где первым этапом выполняли ЦХ. При ИПК более 14 пациенток включали в ОГ 1.

Результаты. При анализе рецидивов заболевания выявлено, что на 1-м году наблюдения в ГКС у 31 пациента зарегистрирован рецидив рака яичников, что составило 58,5% больных от общего числа ГКС, медиана возникновения рецидива составила 6 месяцев. Выживаемость пациентов на 1-м году наблюдения составила 80,5%. В ОГ 1 рецидив заболевания выявлен у 4 пациенток (22,2%), медиана возникновения рецидива составила 7 месяцев, что достоверно отличается от результатов ГКС. Выживаемость на 1-м году наблюдения в ОГ 1 составила 80,9%. В ОГ 2 рецидивов заболевания на момент осмотра не выявлено, выживаемость на 1-й год наблюдения составила 100%. Результаты 1-годовой выживаемости в ГКС и ОГ 1 достоверно не отличаются, в отличие от сравнения ГКС, ОГ 1 и ОГ 2. Процент рецидива заболевания в ГКС, ОГ 1 и ОГ 2 отличаются достоверно.

Заключение. Возможность выполнения полной циторедукции на 1-м этапе комплексного лечения с последующим проведением адъювантной химиотерапии является перспективной тактикой лечения пациенток, страдающих раком яичников 3С стадии.

Врачебные ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей

З.А. Гасанбекова¹, Л.А. Мещерякова², С.А. Алиев³, В.В. Кузнецов², В.П. Козаченко², М.А. Чекалова², Г.В. Молчанов², Н.А. Ветрова², А.И. Карселадзе², Т.И. Захарова², О.М. Мелузова², О.Н. Стрельцова, И.Ю. Давыдова², А.С. Жарова², А.Ф. Масленников², А.А. Мещеряков²

Место работы: ¹ГБУ РД «Научно-клиническое объединение «Дагестанский центр грудной хирургии», Махачкала; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва; ³ФПО и ППС ДГМУ, кафедра онкологии, Махачкала
e-mail: gasanbekova73@mail.ru

Цель. Провести анализ клинических ошибок у больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) для оптимизации результатов лечения в условиях регионов страны.

Материалы и методы. В основу работы положен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями. В исследование включены: I группа – 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера (РОД) города Махачкалы в период с 1993 по 2014 г., и II группа – 68 пациенток, подвергшихся нестандартному лечению в других лечебных учреждениях (в различных регионах России) и впоследствии госпитализированных в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина в период с 1994 по 2014 г. Возраст пациенток варьировал от 16 до 57 лет.

Результаты. Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения в региональных центрах не осуществлялись стандартно для всех пациенток. Определение титра хорионического гонадотропина осуществлялось еженедельно (в соответствии со стандартом) только в 18% наблюдений, в 11% наблюдений – эпизодически и в 55% наблюдений контроль титра β -ХГ не производился. Подобный подход привел к отсрочке постановки диагноза ЗТО и начала адекватного лечения у 76 (66%) пациенток, у 46 (40%) больных – сроком от 3 месяцев до 2 лет. Ошибки диагностического характера, допущенные врачами региональных клиник, выявлены в 66 (57%) наблюдениях. В 5 (4%) наблюдениях они имели изолированный характер и в 61 (53%) наблюдении сочетались с лечебно-тактическими.

В представленных наблюдениях неверными являлись заключения разных этапов диагностического поиска (анамнестический, инструментальный, морфологический). Ошибки, допущенные при интерпретации основных инструментальных методов исследований, имели место в 41 (36%) наблюдении. Из них рентгенологические ошибки установлены в 11 (10%) наблюдениях. В 27 (25%) наблюдениях, т.е. у каждой четвертой пациентки, оказался ошибочным ультразвуковой диагноз. При анализе высокоточных методов исследований выполненная в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга имела ошибочные заключения. На базе патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина, произведен пересмотр гистологических препаратов 72 (63%) больных, полученных в региональных лабораториях. В результате выявлены грубые морфологические ошибки в 32 (44%) наблюдениях, классифицируемые как гиподиагностика, – 17 (24%) наблюдений, гипердиагностика – в 10 (14%) наблюдениях и в 5 (16%) наблюдениях ЗТО принята за другие морфологические виды злокачественных опухолей. 63 (55%) пациенткам анализируемых групп не проведено полноценного инструментального обследования, что повлекло неверное стадирование заболевания и заниженную оценку риска резистентности опухоли к химиотерапии, следовательно, ошибочную тактику лечения. Наиболее часто встречаются комбинированные ошибки – 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным. Только 8% пациенток из этой группы удалось излечить в региональных центрах. 74% излечены в специализированном учреждении. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности – 13%. Судьба 5%

пациенток неизвестна. Результатом неоднократных выскабливаний полости матки, имевших место в 28% наблюдений, явилось появление новых отдаленных метастазов у 50% пациенток. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой маркерной ремиссии, возросло в среднем в 2 раза. В 47% наблюдений повторные выскабливания полости матки осложнились профузным кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к гистерэктомии. На этапе лечения в региональных центрах хирургическая активность в обеих группах составила 72 (63%) наблюдения. То есть почти 2/3 больных подверглись хирургическому вмешательству, при этом две трети из них – до начала стандартной химиотерапии. Половина пациенток лишились фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%. Резистентность к стандартным режимам ХТ 1-й линии после хирургического вмешательства отмечена в 69% наблюдений.

Ошибки химиотерапии при данном заболевании в региональных центрах составили 96% наблюдений. Нестандартная химиотерапия проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная (68 и 32% соответственно). Подобный подход позволил достичь ремиссии только у 32% пациенток в условиях регионов. В 62% наблюдений заболевание прогрессировало, в 6% установлен рецидив заболевания, в результате возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явился летальный исход 11% пациенток. Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений ЗТО в регионах достигла лишь 51%. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре.

Летальность в этой группе составила 4%. Судьба еще 4% пациенток неизвестна. Частота излечений в группе больных РОД (I группа) составила 68%, что значительно ниже результатов специализированных трофобластических центров – 98%. Потенциальная и реальная летальность в группе РОД достигла 32%, что в 16 раз выше летальности в специализированном центре (2%). Согласно проведенному анализу II группы на этапе лечения в региональных медицинских центрах в 90% наблюдений заболевание на фоне проводимой терапии прогрессировало, ремиссия достигнута только в 10% наблюдений, которая впоследствии прервана рецидивом заболевания.

Ошибочный подход привел к возникновению катастрофических цифр резистентности опухоли – 87%, что в 7,3 раза выше резистентности при стандартизованном лечении в РОНЦ (резистентность у первичных больных составляет 12%). При выбранной тактике потенциальная летальность во II группе на этапе лечения в региональных клиниках достигает 100%. Для спасения жизни этих пациенток возникла необходимость госпитализации в специализированное по лечению трофобластических опухолей гинекологическое отделение РОНЦ им. Н. Н. Блохина. И лишь колоссальные усилия специалистов РОНЦ позволили вылечить 87% из них.

Заключение. Результаты проведенного исследования дают основание считать, что данное заболевание продолжает оставаться проблемой для всех звеньев практического здравоохранения, нуждается в оптимизации диагностики и лечения в медицинских учреждениях регионов, свидетельствует о необходимости повышения профессиональной подготовки гинекологов и онкологов в разделе ЗТО. Все выше изложенное демонстрирует острую необходимость создания специ-

ализированных трофобластических центров в регионах высокой рождаемости, каким является Республика Дагестан.

Злокачественная струма яичника

Н.В. Северская, А.А. Родичев, А.А. Ильин, Д.Ю. Семин, П.А. Исаев, О.В. Тимохина, И.В. Чеботарева

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru

Цель. Провести анализ клинического течения и результатов лечения больных со злокачественной струмой яичника.

Материалы и методы. 6 пациенток с раком из тиреоидного эпителия струмы яичника (РЩЖСЯ). Возраст – 27–51 год (медиана – 32 года). У двоих – папиллярный РЩЖСЯ, у двоих – фолликулярный вариант папиллярного РЩЖСЯ, у одной – фолликулярный РЩЖСЯ и у одной – очень высоко дифференцированный фолликулярный РЩЖСЯ. Четверем проведена экстирпация матки с придатками, двум – односторонняя сальпингоофорэктомия. На втором этапе всем больным проведена тиреоидэктомия с последующей радиоiodотерапией (3 – в течение года после гинекологической операции, 3 – через 3 года и более после операции). При отсутствии метастазов проводился однократный курс радиоiodабляции (2–3 Гбк). Больные с метастазами получили 5–17 курсов радиоiodотерапии (суммарная активность 22–56 Гбк).

Результаты. Частота метастазирования – 67% (4/6), у 2/4 (50%) – с папиллярным РЩЖСЯ и 2/2 (100%) – фолликулярным РЩЖСЯ разной степени дифференцировки. На момент проведения гинекологической операции метастазы выявлены у одной (в малом тазу и в печени). У остальных 3 метастазы обнаружены через 10 мес. – 3 года после операции (у одной – в малом тазу и у двух – множественные метастазы в кости). Частота метастазирования не зависела от объема гинекологической операции (у 3 из 4 – после экстирпации матки с придатками и у 1 из 2 – после органосохраняющих операций). У 3 из 4 больных с метастазами радиоiodотерапия (РИТ) не была назначена ни сразу после гинекологической операции, ни сразу после выявления метастазов, и больные направлены на РИТ только после многократных операций, химиотерапии и дистанционной лучевой терапии.

Уровень тиреоглобулина (ТГ) после тиреоидэктомии у больных с метастазами был выше 2000 нг/мл, без метастазов – менее 10 нг/мл. На фоне РИТ у всех больных с метастазами отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и интенсивности накопления ¹³¹I в очагах, снижения уровня ТГ. Полная ремиссия достигнута у 2. Одна – с неполным ответом и снижением ТГ с 2041 до 16,6 нг/мл продолжает лечение, одна – со снижением ТГ с 2013 до 317 нг/мл отказалась от лечения в связи с ухудшением состояния. Период наблюдения 1–15 лет (медиана – 4 года). Одна больная с фолликулярным РЩЖСЯ умерла от прогрессирования через 8 лет после постановки диагноза. Остальные пациентки живы.

Заключение. Высокая частота метастазирования обуславливает необходимость проведения адъювантной РИТ всем больным РЩЖСЯ. Проведение органосохраняющих операций на яичнике, вероятно, не ухудшает результаты лечения РЩЖСЯ. Лечение РЩЖСЯ должна заниматься мультидисциплинарная команда специалистов, включающая онкогинекологов и специалистов по лечению рака щитовидной железы (эндокринологи, хирурги, радиологи).

Ультраконсервативные операции при серозных пограничных опухолях яичников

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: davydova06@mail.ru

Цель. Оценка эффективности ультраконсервативных операций у больных серозными пограничными опухолями яичников.

Материалы и методы. Нами детально рассмотрены результаты ультраконсервативных операций, выполненных больным СПОЯ. Ультраконсервативные операции в объеме резекции яичника были выполнены 51 больной. Из них лапароскопический доступ при первой операции применялся у 35 (68,6%) пациенток, резекция яичника открытым доступом выполнена 16 (31,4%) больной. Все эти пациентки были повторно оперированы с профилактической или лечебной целью.

Повторные операции, которые выполнялись больной после лапароскопических резекций яичника, позволили гистологически выявить остаточную опухоль в 25 (71,4%) случаях. Противоположная ситуация наблюдалась при резекциях яичника путем лапаротомии. Из 16 пациенток, которым выполнялась ультраконсервативная операция открытым доступом, у 13 (81,3%) пациенток в резецированном яичнике СПОЯ обнаружено не было. Остаточная опухоль обнаружена всего лишь у 3 (18,7%) больных, причем обращает на себя внимание факт, что повторные операции у данных больных были выполнены не сразу после первой операции, а через 3, 4 и 1,5 года при появлении в яичнике солидно-кистозного компонента при УЗИ.

Таким образом, выполнение ультраконсервативных операций у больных СПОЯ лапароскопическим доступом в 4 раза повышает частоту нерадикальности хирургического вмешательства. УЗИ в большей степени соответствовало результатам гистологического исследования, однако не в 100% случаев. Если яичник был нормальной структуры, то в 78,6% случаев в нем патологии обнаружено не было. Только в 21,4% наблюдений в неизменном при ультразвуковом исследовании яичнике при гистологическом исследовании определялась серозная пограничная опухоль. Если по данным ультразвукового исследования в яичнике определялось солидно-кистозное образование, то в 90,5% случаев при гистологическом исследовании определялась серозная пограничная опухоль, а в 9,5% случаев опухоли не было выявлено, ультразвуковая картина была вызвана кистой желтого тела.

Таким образом, при выявлении УЗИ признаков рецидива СПОЯ в яичнике можно в 90,5% наблюдений ожидать морфологически доказанный рецидив опухоли. УЗИ можно считать важным методом инструментальной диагностики в мониторинге рецидива СПОЯ в яичнике. Сроки от первой до второй операции в большинстве случаев составляли от 2 недель до 4 месяцев (42 больные). Только 9 больным повторные операции выполнялись спустя годы от 1,5 до 4 лет, в среднем через 2,5 года от первой операции. У большинства больных (7) обнаруживались ультразвуковые признаки солидно-кистозных образований яичника. У 6 пациенток в удаленных придатках матки обнаружена СПОЯ, а у 3 больных опухоли обнаружено не было – киста желтого тела и фолликулярная киста были ошибочно трактованы как возможный рецидив заболевания. Одной пациентке через 2 года после первой операции выполнена повторная операция без ультразвуковых признаков рецидива, при гистологическом заключении опухоли обнаружено не было.

Эти данные свидетельствуют об отсутствии экстренности в повторном планировании хирургического вмешательства. Возможен динамический УЗИ-контроль, который позволит отделить истинную кисту от рецидива. Таким образом, резекция яичника лапароскопическим доступом является ультраконсервативным объемом, однако при этом вероятность остаточной опухоли достаточно высока и соответствует 71,4%. Резекция яичника путем лапаротомии, напротив, снижает вероятность остаточной опухоли в яичнике до 18,7%. Интервал от первой до второй операции является важным фактором в выявлении рецидива СПОЯ в яичнике. Интервал от 1 года и более, присутствие ультразвуковых признаков солидно-кистозного образования в резецированном яичнике с большей долей вероятности будет говорить в пользу рецидива в нем. И тем не менее остаточная опухоль и рецидив в яичнике или появление СПОЯ в контрлатеральном яичнике *de novo*) с последующей повторной операцией не влияют на общую выживаемость.

Объем операции не оказывал статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования ($p=0,379$). При консервативных и ультраконсервативных вмешательствах 5-летняя ВБП составила 98 и 100% соответственно. Возможно ли проведение консервативных и ультраконсервативных операций у больных не только I стадиями СПОЯ? Чтобы ответить на этот вопрос, мы рассмотрели течение заболевания после консервативных операций в зависимости от стадии заболевания. В группе больных, которым выполнялись консервативные операции (185 пациентов) наблюдались не только I стадии заболевания. II стадии СПОЯ (IIB и IIC) были у 15 (8,2%) больных, III стадии – у 31 (16,8%) больной (IIIA и IIIB стадии). Соответственно, в этой группе были пациентки с диссеминацией в малом тазу и даже брюшной полости. Диссеминация в малом тазу наблюдалась у 26 (14,1%) больных, в брюшной полости – у 3 пациенток.

При повторных операциях у 6 больных с диссеминацией в малом тазу наблюдалась регрессия имплантов, химиотерапия данным больным не проводилась. Из тех трех пациенток, у которых наблюдались импланты в брюшной полости, одной была выполнена наряду с аднексэктомией и оментэктомией перитонэктомия, больная наблюдается 4 года, в настоящее время выявлен рецидив в оставшейся части яичника. Другой больной была выполнена двусторонняя аднексэктомия. Остальные больные наблюдаются без повторных операций и без признаков прогрессирования заболевания.

Заключение. Ультраконсервативные операции являются вполне приемлемыми объемами хирургических вмешательств у больных СПОЯ независимо от возраста пациенток. Объем операции не оказывал статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования ($p=0,379$). При консервативных и ультраконсервативных вмешательствах 5-летняя ВБП составила 98 и 100% соответственно. Остаточная опухоль и рецидив в яичнике (или появление СПОЯ в контрлатеральном яичнике *de novo*) с последующей повторной операцией не влияют на общую выживаемость.

Уровень СА-125 и Не-4 в крови и асцитической жидкости при дифференциальной диагностике асцитических форм рака яичников и абдоминальном туберкулезе

Р.А. Мурашко, Н.В. Порханова, Н.Н. Цаплина, С.В. Мурашко, Е.Б. Ляховец

Место работы: Краевой онкологический диспансер, Краснодар
e-mail: Tkachenkonatali@yandex.ru

Цель. Рак яичников (РЯ) является четвертой по распространенности причиной смерти женщин от злокачественных новообразований во всем мире. Самые высокие уровни заболеваемости выявляются в экономически развитых регионах. Тем не менее симптомы рака яичников не являются специфичными, поскольку связаны с наличием опухолевидных образований в придатках и часто бывают нечеткими и неясными. В этой связи выявление случаев рака яичников происходит на поздних стадиях и достигает 70–75%.

Материалы и методы. Большие надежды на возможность диагностики рака яичников возлагались на маркер СА-125. Концентрация СА-125 в крови выше 65 МЕ/мл считается более достоверным признаком наличия злокачественного новообразования. Подобная интерпретация результатов уровня СА-125 весьма условна и не всегда отражает истинную картину болезни. В настоящее время установлено, что повышение уровня СА-125 характерно не только для опухолевого процесса, повышение его уровня в сыворотке крови выявляется при асцитах туберкулезной этиологии. Отмечается небольшое повышение уровня СА-125 также при раке молочной железы, тела матки, предстательной железы, легких, поджелудочной железы и некоторых опухолях других локализаций. Показано, что при этих состояниях уровень СА-125 в основном колеблется в пределах так называемой «пограничной зоны» и повышается не более 65 МЕ/мл.

Таким образом, СА-125 не является абсолютно специфичным маркером РЯ и не обладает высокой диагностической ценностью. НЕ-4 принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ и экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. НЕ-4 – кислый гликопротеин с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа. Повышенная продукция этого белка выявлена при раке яичников и эндометрия, при распространенных формах рака легких. Показано, что чувствительность НЕ-4 при раке яичников составляет 67%. Особую актуальность в последние годы приобретает абдоминальная форма туберкулеза в связи с отсутствием специфических клинических признаков, длительным латентным периодом, трудностью ранней, а при некоторых формах – прижизненной диагностики. Абдоминальный туберкулез – специфическое поражение органов пищеварения, брюшины, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства.

Клиническая картина абдоминального туберкулеза полиморфна, патогномоничные симптомы и четкие диагностические критерии отсутствуют, поэтому, как правило, он протекает под маской других заболеваний органов брюшной полости и выявляется лишь у небольшой части больных, у большинства же остается не диагностированным. Туберкулезный процесс придатков матки может вызвать воспаление брюшины – асцит. Острое течение его встречается крайне редко, чаще наблюдается выпотной, клиническая картина которого скудна. Анализ крови практически всегда без отклонений от нормы. Распознавание абдоминального туберкулеза из-за нечеткости и полиморфизма клинических признаков сопряжено со значительными трудностями. Отклонение диагноза абдоминального туберкулеза на основании отрицательных результатов туберкулиновых проб и отсутствия патологических теней на обзорной рентгенограмме брюшной полости – довольно распространенная ошибка не только врачей общей практики, но и фтизиатров. Гистологическое исследование биопсийного материала остается ведущим методом диагностики всех форм туберкулеза.

Способы получения материала для патоморфологического исследования различны: при лапаротомии, лапароскопии. Асцит встречается как при болезнях самой брюшины, так и при болезнях других органов и систем. Самыми частыми его причинами являются циррозы печени, метастазы злокачественных опухолей, в том числе абдоминальный туберкулез. Большое диагностическое значение придается и цитологическому исследованию асцитической жидкости. Если в 1 мл асцитической жидкости содержится более 250 лейкоцитов, можно предполагать воспаление брюшины или инфильтрацию ее опухолью. Преобладание нейтрофилов считается характерным для острых бактериальных перитонитов. Цитологическое исследование позволяет в 60–90% случаев диагностировать асцит, вызванный злокачественной опухолью.

Результаты. Нами было обследовано 14 больных абдоминальным туберкулезом с асцитом и 32 больных с асцитной формой рака яичников. Для дифференциальной диагностики дополнительно в асцитической жидкости нами был определен уровень маркера HE-4, при его значении 250 ± 25 пМоль/л диагностирован рак яичников, а при значении $45 \pm 4,8$ пМоль/л – абдоминальный туберкулез. Значения маркера CA-125 в сыворотке крови и в асцитической жидкости и значения HE-4 в сыворотке крови не являются специфичными для проведения дифференциальной диагностики рака яичников и абдоминального туберкулеза. Дополнительно проведено определение содержания HE-4 (пМоль/л) в асцитической жидкости.

Заключение. Данный способ дифференциальной диагностики распространенных формы рака яичников и абдоминального туберкулеза, включающий исследование крови на обнаружение онкомаркеров CA-125 и HE-4, отличающийся тем, что дополнительно в асцитической жидкости определяют уровень маркера HE-4, при его значении 250 ± 25 пМоль/л диагностирован рак яичников, а при значении $45 \pm 4,8$ пМоль/л – абдоминальный туберкулез.

Верификация карциномы яичников по клеточному составу асцитической жидкости

О.Г. Григорук, Е.Э. Пупкова

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Барнаул; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

e-mail: cytolakod@rambler.ru

Цель. Асцитическая жидкость при карциноме яичников является распространенным осложнением, опухолевый асцит обнаруживается как при первичном обследовании пациенток, так и при рецидиве после радикального лечения. Цель работы – оценить возможности верификации пациенток с карциномой яичников, используя клеточный состав асцитической жидкости. **Материалы и методы.** Оценены результаты диагностики 76 пациенток, пролеченных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение года с диагнозом «карцинома яичников» с наличием опухолевого асцита. Использовали традиционную и жидкостную методики приготовления цитологических препаратов, окрашивание по Паппенгейму. Применяли иммуноцитохимический метод. Молекулярно-генетические исследования проводили на материале с цитологических препаратов, приготовленных из асцитических жидкостей. Определение мутаций осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Рак яичника в течение года диагностирован у 96 пациенток, из них наличие опухолевого асцита отмечено у 76 (79%). Серозная карцинома яичника диагностирована у 74 (97%) женщин, у двух (3%) – муцинозная. Анализ исследования позволил 15 (20,0%) пациенток с серозной карциномой определить в группу Low grade и 59 (80,0%) – в группу High grade. Иммуноцитохимические исследования использовали при дифференциальной диагностике метастаза карциномы яичника в брюшной полости с карциномой других локализаций, проведены у 14 пациенток (19%). Значимыми для диагностики были реакции на WT-1, CEAmop-, CK7, CK20-, CDX2-, CA125. Молекулярно-генетические исследования проведены у 32 пациенток с серозной карциномой яичников. По результатам генетического исследования обнаружены мутации у пяти из шести женщин в группе Low grade серозных карцином, в гене KRAS – у четырех (66,7%) женщин, в гене BRAF – у одной (16,7%). Мутации в гене BRCA1 обнаружены в 4 образцах из 26 в группе пациенток High grade карциномой (15,4%).

Заключение. Карцинома яичников с наличием опухолевого асцита составляет, по нашим данным, 79% всех пациенток с данной патологией. Клеточный состав асцитической жидкости является высокоинформативным материалом диагностики. Использование иммуноцитохимических методик позволяет верифицировать карциному яичников, дифференцируя ее с метастазами карцином из других органов. Опухолевые клетки из брюшной полости являются полноценным материалом для молекулярно-генетических исследований, что позволяет установить точный диагноз для выбора персонализированного лечения.

Анализ профиля мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции больных раком яичников с использованием методов NGS и MLPA – промежуточный анализ исследования OVATAR*

А. Тюляндина¹, В. Карасева², О. Ведрова², В. Горбунова¹, Л. Коломиец³, М. Филипенко⁴, И. Демидова⁵, Л. Любченко¹, Е. Имянитов⁶, Н. Чердынцева³, Ю. Моляка⁷, Д. Водолажский⁸, С. Хохлова¹, С. Тюляндин¹, И. Тимофеев⁹, С. Андреев², Т. Кекева¹⁰

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²АстраЗенека Россия, Москва; ³ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск; ⁴Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск; ⁵Московская городская онкологическая больница №62, п/о Степановское, Московская область; ⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷Клинический онкологический диспансер, Лаборатория молекулярной генетики, Краснодар; ⁸ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁹Российское общество клинической онкологии, Москва; ¹⁰Медико-генетический научный центр, Москва

e-mail: atjulandina@mail.ru

Цель. Данное исследование представляет собой первую попытку определить частоту встречаемости герминальных мутаций (gBRCAm) и долю соматических мутаций (sBRCAm) в генах BRCA1/2 у больных раком яичников (РЯ) в РФ при применении методов секвенирования нового поколения (NGS) и мультиплексной лигаза-зависимой амплификации зондов (MLPA). Российская популяция имеет значительную

долю «частых» герминальных мутаций в генах BRCA1/2 с частотой встречаемости более 2% от всех случаев мутаций в генах BRCA.

Материалы и методы. 498 пациентов с первичным серозным и эндометриоидным РЯ были включены в неинтервенционное исследование OVATAR (NCT02122588). Анализ мутаций в геномной ДНК (gDNA) лейкоцитов и первичной опухолевой ткани проводился методом NGS. Анализ крупных перестроек (LGR) в gDNA лейкоцитов проводился методом MLPA.

Результаты. В промежуточном анализе исследовали пары образцов опухолевой ткани и крови от 400 пациентов. Общая частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 составила 35% (140/400 пациентов), в том числе 29,8% (119/400) – gBRCAm и 5,2% (21/400) – sBRCAm. Представленные изменения были классифицированы как вредные/патогенные в общих базах данных или как «вероятно патогенные» (например, потеря функции). Варианты с неясной клинической значимостью (VUS) не были включены. Частые gBRCAm были обнаружены в 49,3% от всех случаев gBRCAm (69/140). Мутации BRCAm, которые считались редкими, были выявлены в 30,7% (43/140) случаев, включая LGR – в 3,6% (5/140) случаев. Мутации sBRCAm были обнаружены в 15% (21/140) случаев. Ранее считавшаяся частой мутация 6174delT в гене BRCA2 не была обнаружена. Были идентифицированы 4 пациента, являющиеся носителями патогенной герминальной нон-сенс мутации BRCA2 с T5286G: p. Y1762*, которая встречалась в 2,9% случаев среди носителей мутаций BRCAm и потенциально является новой «горячей точкой» в гене BRCA2. Частота встречаемости больших делеций составила 5% от всех мутаций BRCAm и чаще всего встречалась в гене BRCA1.

Выводы. Общая частота встречаемости gBRCAm и sBRCAm в генах BRCA1/2 у российской популяции больных РЯ соответствует глобальным данным, с высоким процентом встречаемости 8 частых мутаций gBRCAm (49,3% от всех выявленных мутаций). Использование метода MLPA было ограничено исследованием крови с выявленной невысокой частотой герминальных LGR. Метод NGS остается методом выбора для редких герминальных и уникальных соматических мутаций и крупных перестроек в генах BRCA1/2.

* OVATAR – OVarian cancer Non-Interventional Study. Treatment hAbits and epidemiology of BRCAm in Russian Federation (Неинтервенционное исследование рака яичников. Предпочтения врачей в отношении лечебных подходов и эпидемиология мутаций генов BRCA в Российской Федерации) NCT02122588

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Результаты лечения множественной миеломы RVP в первой линии

К.А. Белоусов¹, Т.А. Митина¹, Ю.Ю. Чуксина¹, А.К. Голенков¹, Ю.Б. Черных¹, Е.В. Трифонова¹, Е.В. Катаева¹, Л.Л. Высоцкая¹, С.Г. Захаров¹, Е.Ф. Клинушкина¹, А.Н. Митин²

Место работы: ¹ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ²ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России, Москва

e-mail: k_bel88@mail.ru

Цель. Изучение эффективности противоопухолевой программы RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон)

в качестве терапии 1-й линии у пациентов с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Проанализировано 39 пациентов с ММ (15 женщин, 24 мужчины), медиана возраста – 61 год (30–76 лет). У всех пациентов была 3-я стадия заболевания по Salmon-Durie. По варианту изотипа парапротеина у 19 пациентов (48,7%) выявлена миелома Gk, у 8 (20,5%) – Gλ, у 4 (10,2%) – Ak, по одному – Aλ, Dk, по одному пациенту – с парапротеинемией Бенс-Джонс k и Бенс-Джонс λ, два пациента – Dλ, два пациента с несекретирующей ММ. Протеинурия Бенс-Джонса – у 22 пациентов (56%).

Средний уровень плазматических клеток в костном мозге составил 30,4% (0,8–80,0%). У 13 (33,3%) пациентов были плазмцитомы различной локализации (позвоночник, кости черепа, ключица, плевра). У 8 (20,5%) пациентов имела место почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии.

Средний индекс Карновского составил 50%. Все пациенты получали терапию RVP (леналидомид 25 мг 1–14 дни, бортезомиб 1,3 мг п/к 1, 4, 8, 11 дни, преднизолон 60 мг/м², цикл 56 дней) в качестве терапии 1-й линии. Проводилась оценка эффективности через показатели общей выживаемости, показателей объективного ответа, количества полных ремиссий, очень хорошей частичной и частичной ремиссий.

Результаты. Медиана наблюдения составила 14 мес., медиана общей выживаемости не была достигнута. Показатель объективного ответа достигнут у 29 пациентов (74,3%), полных ремиссий – у 4 (10,2%), очень хороших частичных ремиссий – 6 (15,3%), частичных ремиссий – 19 (48,7%). У двух пациентов удалось купировать почечную недостаточность. Случаев гематологической и негематологической токсичности 3–4 ст. в рамках исследования отмечено не было.

Заключение. Противоопухолевая программа RVP показала высокую эффективность в качестве терапии 1-й линии в неселективной группе пациентов, в том числе с осложненным течением ММ. Эффективность данной схемы лечения сравнима с современными стандартными программами полихимиотерапии.

Развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентки с В-клеточной лимфомой, неклассифицированной, с промежуточными чертами между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина

Н.А. Тренина, В.И. Куракин, Г.Б. Стаценко

Место работы: БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск

e-mail: natali305@mail.ru

Цель. Описать клинический случай развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентки с В-клеточной лимфомой, неклассифицированной, с промежуточными чертами между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина на фоне комбинированной терапии (ПХТ ритуксимаб брентуксимаб ведотин).

Материалы и методы. Клиническое наблюдение.

Результаты. Пациентка Ф., 1997 г.р., в 2015 г. диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома, анапластический вариант (CD20, CD30), стадия II с поражением шейно-надключичных л/у, л/у средостения. С марта по август

2015 г. получала программную химиотерапию по протоколу NHL-BEM-95 с достижением полного метаболического ответа (по данным ПЭТ 2 балла по Deauville). В октябре по данным инструментального обследования (МСКТ): отрицательная динамика в виде значительного увеличения размеров объемного образования, лимфаденопатии, констатирован ранний рецидив. В связи с явлениями прогрессии заболевания проведен курс лучевой терапии на область средостения без динамики. В октябре 2016 г., по данным контрольного обследования, сохраняется объемное образование средостения, появление образований в обоих легких, лимфаденопатия средостения, без поражения костного мозга.

Проведено 6 курсов ПХТ по протоколу R-CHOP. По данным ПЭТ-КТ: признаки метаболической активности в инфильтративных лимфоидных образованиях средостения с вовлечением в процесс передней грудной стенки, плевры и правого купола диафрагмы, легких, над- и подключичных лимфоузлах (SUV max 7,74). Результаты гистологического исследования пересмотрены в референс лаборатории (г. Москва), диагностирована В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с промежуточными чертами между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина (CD30, CD20, высокий Ki67). Первый цикл терапии DHAP В R осложнился развитием тяжелой миелосупрессии, выраженной энцефалопатии с судорожным синдромом. В связи с развитием вышеуказанных осложнений было принято решение продолжить терапию брентуксимабом ведотином в сочетании с ритуксимабом (BV R).

Пациентке проведено 5 циклов терапии (август – декабрь 2017 г.), по данным контрольного ПЭТ-КТ: картина лимфоидного конгломерата средостения со слабым повышением метаболической активности (SUV max 2,43), диффузный гиперметаболизм в костях скелета (SUV 3,49), возможно реакция на лечение. С января 2018 г. – ухудшение соматического состояния в виде психической лабильности, плаксивости, атаксии, выраженной мышечной слабости, появление кашля, фебрильной лихорадки. Пациентка консультирована неврологом, диагноз энцефалопатия 3-й степени, смешанного генеза (токсическая, сосудистая). По данным осмотра врачом инфекционистом признаков активации цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, вируса Эпштейн-Бара не выявлено. Терапия брентуксимабом ведотином и ритуксимабом прекращена, проводилась посиндромная терапия. С февраля – ухудшение самочувствия в виде нарастания неврологической симптоматики, явления двусторонней полисегментарной пневмонии, ДН 0.

По результатам контрольного исследования головного мозга (МСКТ) патологических изменений не выявлено, в ликворе без отклонений. Консультирована неврологом: миастения, рекомендована терапия нейромидином в сочетании с глюкокортикостероидами. Осмотрена психологом: галлюциноз. В марте 2018 г. – судорожный синдром. По результатам МРТ головного мозга от 9 марта 2018 г.: в субкортикальном белом веществе головного мозга многочисленные гиперинтенсивные по T2ВИ и в импульсной последовательности Flair очаги диаметром до 7 мм, вдоль желудочков выражены участки лейкоареоза, что свидетельствует о дисциркуляторных и атрофических изменениях головного мозга. 17 марта 2018 г. пациентка погибла в результате нарастающей неврологической симптоматики.

Учитывая подострое начало, неуклонное прогрессирование, наличие кортикальных симптомов, поведенческих и нейропсихологических нарушений, явлений мозжечковой симптоматики, признаки МРТ посмертно диагностирован

возможный диагноз «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия». Определенный диагноз ПМЛ не представляется возможным диагностировать в виду недоступности исследования спинномозговой жидкости на носительство/активацию вируса Джона Каннингема (JC-вирус).

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует развитие редкого тяжелого прогрессирующего заболевания ЦНС, возникающего вследствие реактивации полиомавируса (JC-вируса) при иммунодефицитных состояниях, которые развиваются на фоне специфической терапии лимфом. По мере накопления информации об этом заболевании стало понятно, что «оно, оставаясь редким, является непредсказуемым, часто фатальным, а эффективные методы лечения отсутствуют». Ранняя диагностика и своевременное прекращение лечения препаратом, «подозрительным» в отношении ПМЛ, являются факторами, в наибольшей степени влияющими на прогноз.

Особенности периферического звена эритрона у больных со злокачественными лимфомами, сочетанными с парвовирусной инфекцией

О. И. Ким, Н. К. Гуськова, Т. А. Зыкова, И. Б. Лысенко, А. А. Маслов, Е. А. Шемякова, С. В. Абакумова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Цель. Анализ изменений показателей периферического звена эритрона при химиотерапии (ХТ) лимфом, сочетанных с инфекцией, вызванной парвовирусом В 19 (ПВ В19).

Материалы и методы. В исследование включены 17 больных лимфомами, средний возраст $48,7 \pm 4,3$ лет. Все больные получали ХТ в соответствии с иммунофенотипом опухоли. До ХТ выполнено определение ДНК ПВ В19 в плазме периферической крови и костном мозге (qPCR. Rotor-Gene, Qiagen), IgM и IgG к ПВ В19 в сыворотке крови (ИФА). До и после ХТ оценены параметры периферического звена эритрона – RBC, HGB, MCW, MCH, MCHC, RDW, PLT, ретикулоцитарные – RET (#) и параметры, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов IRF, LFR, MFR, HFR (%), миелограмма (Sysmex XE 21, Япония).

Результаты. IgG к ПВ В19 имели 82,5% больных; средний уровень $123,4 \pm 14,6$ Ед/мл. У 11,8% больных обнаружены маркеры острой инфекции (IgM) в пределах показателей «серой зоны». ДНК ПВ В19 определена у 23,5% больных, в том числе у 11,7% – в костном мозге и в крови, еще у 11,7% – только в костном мозге. Вирусная нагрузка значительно варьировала в костном мозге от 1435 до 79573 МЕ/мл, в крови от 2 до 349 МЕ/мл.

Анализ показателей периферического звена эритрона выявил, что количество RBC у всех больных в исходе находилось в пределах референтных величин с тенденцией к снижению в группе с ПВИ ($4,01 \pm 0,06 \times 10^{12}/L$ и $4,57 \pm 0,08 \times 10^{12}/L$), пониженный уровень HGB до лечения ($112 \pm 1,26$ г/л и $116 \pm 1,26$ г/л) со снижением HGB в 1,5 раза после ХТ ($p < 0,05$). Значения индексов MCV, MCH и MCHC были снижены и варьировали в пределах 78,6–84,8 fl, 24,9–29,0 pg и 314–330 г/л, при значениях в группе без ПВИ 89,7–91,3 fl, 29,5–29,8 pg и 324–337 г/л соответственно. То есть отмечалась гипохромная микроцитарная анемия.

Результаты сопоставимы с данными миелограмм у больных с ПВ В19 до лечения: сужение эритроидного ростка цветет-

ворения до 6,0% за счет молодых форм эритрокариоцитов: эритробласты и проэритроциты отсутствуют, ИСЭ выше 1. При оценке ретикулоцитарных параметров не выявлено ожидаемого подъема RET, как быстро обновляющейся популяции ни до, ни после лечения. Количество RET до лечения $38,3 \pm 3,44 \times 109/L$, после – $10,6 \pm 2,7 \times 109/L$ и ниже значений в группе без ПВИ соответственно в 1,8 и 3,8 раз ($p < 0,001$). Угнетение эритропоэза в группе с ПВ В19 проявлялось также сужением фракции незрелых ретикулоцитов – IRF, прежде всего MFR и HFR (%), значения которых до лечения составили $10,6 \pm 2,23\%$, $9,5 \pm 1,54\%$ и $1,1 \pm 0,022\%$, что ниже контрольных в 1,6, 1,3 и 3,6 раз, соответственно.

Заключение. Среди ключевых факторов, определяющих особенности лечения злокачественных лимфом, отягощенных ПВИ, занимают изменения периферического звена эритрона и прежде всего, ретикулоцитарного. Гематологические изменения регистрируются в более ранние сроки в сравнении с группой больных без ПВИ и несут более серьезный характер, что может потребовать дополнительной коррекции лечения.

Первый опыт клинического применения однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкозой для диагностики и стадирования злокачественных лимфом

В.И. Чернов, Е.А. Дудникова, В.Е. Гольдберг, Р.В. Зельчан, Т.Л. Кравчук, А.В. Данилова, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, А.В. Гольдберг

Место работы: ФГБНУ «Томский национальный медицинский исследовательский центр РАН», Научно-исследовательский институт онкологии, Томск

e-mail: ekaterina.dudnikova@list.ru

Цель. Основной целью проводимого исследования являлась оценка возможности применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с новым отечественным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -1-тео-D-глюкоза (^{99m}Tc -ТГ) в диагностике и стадировании лимфо-пролиферативных заболеваний.

Материалы и методы. Исследование было проведено 15 пациентам (средний возраст 50,7 $\pm$ 18,3) с впервые диагностированными злокачественными лимфомами. Сцинтиграфическое исследование проводили на гамма-камере Е. САМ 180 фирмы «Siemens» (Германия) через 4 часа после введения РФП в дозе 500 МБк.

Результаты. По результатам ОФЭКТ патологическое включение ^{99m}Tc -ТГ в лимфатических узлах наблюдалось у 14 (93%) из 15 пациентов. В одном случае не удалось визуализировать определяемый при помощи компьютерной томографии (КТ) единичный, увеличенный поднижнечелюстной лимфатический узел. Этот ложноотрицательный результат исследования, наиболее вероятно, связан с физиологичным усилением аккумуляции ^{99m}Tc -ТГ в орофарингеальной области. Наиболее часто патологическое накопление РФП определялось в аксиллярных, над- и подключичных, а также шейных лимфатических узлах. Затруднения, связанные с высокой фоновой активностью крови, отмечались при визуализации паратрахиальных, парааортальных и паракардиальных лимфатических узлов.

Экстралимфатические гиперметаболические участки с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ определялись у 7 (78%) из 9 пациентов с ранее диагностированным экстранадальным поражением. Кроме того, у одной пациентки по данным

ОФЭКТ был выявлен гиперметаболический очаг в легком, не определявшийся по результатам КТ. В исследуемой группе пациентов по данным КТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ наличие поражения костного мозга наблюдалось в одном случае. Следует отметить, что сцинтиграфическое исследование позволило выявить гиперметаболические очаги в лопатке у пациента с интактной по результатам КТ костной тканью.

Заключение. Учитывая результаты исследования, можно рекомендовать использование ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ в качестве дополнительного диагностического метода обследования пациентов со злокачественными лимфомами для стадирования заболевания.

Оценка токсичности ниволумаба при лечении лимфомы Ходжкина. Опыт применения

Ю.П. Мартынова, А.С. Шатохина, Е.Р. Ефимова

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: marty79@mail.ru

Цель. Оценка токсичности ниволумаба.

Материалы и методы. Проанализированы ответ на терапию и переносимость лечения в условиях дневного стационара ниволумабом у пациентки с химиорезистентной формой лимфомы Ходжкина, с помощью оценки клинических данных, результатов ПЭТ/КТ, мониторинга общего анализа крови, биохимических показателей крови.

Результаты. Лечение лимфомы Ходжкина – одна из больших историй успеха в лечении злокачественных новообразований. Прорывы в лучевой терапии и химиотерапии позволяют полностью излечивать данное заболевание в большинстве случаев. В последние годы в лечении лимфомы Ходжкина появились новые препараты, которые позволяют увеличить выживаемость у пациентов, которые были ранее резистентны к проводимой химиотерапии. К таким препаратам относятся: брентуксимаб ведотин, ниволумаб. В ГБУЗ КОД №1 препаратом ниволумаб пролечена пациентка 1981 г.р. с химиорезистентной формой течения заболевания (лимфома Ходжкина, нодулярный склероз) IVB ст. Проведено комбинированное лечение: 6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP, далее лучевая терапия на лимфоузлы средостения и парааортальные лимфоузлы, селезенку. Далее в связи с прогрессированием заболевания проведено: ПХТ по схемам DHAP, IGECV. По результатам обследований отрицательная динамика.

Пациентка переведена на монотерапию прокарбазином, винбластином в течение 1,5 лет. С 25.04.16. пациентке начато лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. По результатам ПЭТ/КТ после 6 введений ниволумаба достигнут частичный регресс опухоли. Клинически: уменьшение лимфоузлов, уменьшение болевого синдрома в костной системе. После 11 введений ниволумаба достигнут частичный ПЭТ-позитивный регресс. В связи с выраженным клиническим эффектом на фоне терапии, было рекомендовано продолжение терапии ингибиторами PD-1. Проведено 24 введения ниволумаба. Прогрессирование процесса в феврале 2018 г.: на ПЭТ/КТ по сравнению с предыдущим исследованием определяются новые, ранее не визуализированные метаболически активные области. Продолжено лечение с 27.02.18 введение ниволумаба в прежней дозе в амбулаторных условиях.

Заключение. За время проведения терапии проводился мониторинг показателей биохимического состава крови, общего анализа крови: цитопенические осложнения отсутствовали, основные показатели функций почек и печени не претерпевали существенных изменений. На примере предоставленного

клинического случая можно убедиться в хорошей переносимости препарата ниволумаб, в возможности применения его в амбулаторных условиях. Ниволумаб обладает значительной терапевтической активностью и приемлемым профилем безопасности у значительно предлеченных больных с рецидивирующей или резистентной лимфомой Ходжкина

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

Характеристика локального иммунитета у больных меланомой кожи

Е. Ю. Златник, С. С. Кочуев, В. В. Позднякова, Е. С. Бондаренко, Ю. В. Пржедецкий, Е. И. Золотарева, В. Ю. Пржедецкая, О. Г. Шульгина

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: kochui87@yandex.ru

Цель. Изучение иммунологического микроокружения меланомы кожи (МК).

Материалы и методы. Изучали фрагменты ткани опухоли и перитуморальной зоны (ПЗ) 56 пациентов с МК (34 женщины и 22 мужчины в возрасте 29–86 лет). По морфологической форме преобладала узловая МК с толщиной от 0,5 до 20 мм по Бреслоу и II-V уровнем инвазии по Кларку. Все случаи заболевания были первичными, неoadъювантного лечения не проводилось.

Больным было выполнено хирургическое лечение. Для сравнения брали образцы кожи 18 здоровых лиц, подвергшихся эстетическим операциям с удалением кожи. В гомогенатах тканевых образцов свежего послеоперационного материала на проточном цитометре FACSCantoII (BD) изучали процентный состав T-, B-, NK-клеток (CD45, CD3, CD3 CD4, CD3 CD8, CD19, CD16/56, CD4 CD25 CD127dim).

Содержание цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ в гомогенатах тканевых образцов определяли методом ИФА, результаты, полученные в пг/мл, пересчитывали на 1 г белка. Статистическую обработку данных выполняли с помощью параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, метод непрямых разностей).

Результаты. В образцах кожи здоровых лиц количество T-лимфоцитов составляет от 15,8 до 86,5% (51,9 $\pm$ 7,1%) от общего содержания CD45 клеток, а их содержание в ткани меланомы и ПЗ было статистически значимо выше (87,0 $\pm$ 2,2 и 82,4 $\pm$ 2,2% соответственно, $p < 0,05$). Лимфоциты остальных субпопуляций выявлялись не во всех образцах нормальной кожи, среди них чаще других обнаруживались CD16/56 клетки (в половине проб в количестве 14,3 $\pm$ 0,4%, что статистически значимо выше, чем в опухоли (6,8 $\pm$ 1,7%, $p < 0,05$), и соответствует уровню в ПЗ (13,5 $\pm$ 2,4%).

По сравнению с тканью опухоли ПЗ содержала меньше CD3 и CD3 CD8 лимфоцитов (24,3 $\pm$ 2,3 и 42,0 $\pm$ 2,8% соответственно), а также T-regs (9,6 $\pm$ 2,0 и 17,3 $\pm$ 1,6% соответственно) на фоне более высокого уровня CD3 CD4 клеток. При сравнении цитокинового микроокружения МК с показателями нормальной кожи получен ряд статистически значимых различий: более высокое содержание IL-8 (63,6 $\pm$ 12,1 против 12,1 $\pm$ 5,1 пг/мл/г) и более низкое IL-2 (2,5 $\pm$ 0,4 против 16,1 $\pm$ 4,9 пг/мл/г), IFN- α (0,7 $\pm$ 0,1 против 10,4 $\pm$ 4,4 пг/мл/г)

и IFN- γ (10,6 $\pm$ 2,7 против 53,8 $\pm$ 12,9 пг/мл/г); подобные различия выявлены и в ткани ПЗ.

Заключение. Иммунологическое микроокружение МК характеризуется лимфоцитарным и цитокиновым дисбалансом по сравнению с нормальной кожей, частично распространяющимся и на ПЗ.

Исследование метода автофлуоресцентной спектроскопии в ближней инфракрасной области для диагностики новообразований кожи

С. В. Козлов¹, В. П. Захаров², О. И. Каганов¹, А. А. Морятов¹, А. Е. Орлов³, Д. А. Кассиров¹, И. А. Братченко², Д. Н. Артемьев², А. А. Андреева¹

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, Самара; ²ФГОУ ВПО Самарский университет, Самара; ³ГБУЗ СОКОД, Самара

e-mail: ata78@mail.ru

Цель. Изучение эффективности анализа флуоресценции биологической ткани (АФ) в ближнем инфракрасном диапазоне при проведении спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР).

Материалы и методы. Учитывая, что интенсивность АФ определяется индивидуальным фенотипом кожи, проанализированы нормализованные спектры АФ полученные путем регистрации АФ в области новообразования и участка здоровой кожи, в исследовании приняли участие 88 пациентов.

В диапазоне 870–920 нм спектральная плотность интенсивности АФ линейно спадает с ростом длины волны, а наибольшие изменения в спектре АФ наблюдались в диапазоне 810–870 нм. Для анализа экспериментальных данных в указанном диапазоне была проведена аппроксимация спектральной интенсивности АФ экспоненциальной функцией.

Результаты, полученные в ходе проведенного экспериментального исследования, показывают возможность использования формы спектра АФ в ближней инфракрасной области для диагностики. Важным достоинством данного метода является его инвариантность относительно размеров опухоли и высокая скорость анализа информации.

Результаты. Наилучшие результаты диагностики меланомы достигаются при использовании комплексных критериев формы, выделенных при аппроксимации спектра автофлуоресценции экспоненциальной функцией. Точность диагностики меланомы достигает 88,4% для *ex vivo* исследований, 86,2% – для *in vivo* исследований.

Заключение. Предлагаемая методика демонстрирует высокий уровень эффективности и безопасности в проведении исследований, лишена субъективных элементов и может послужить для разработки автоматических диагностических приборов.

Сравнительная характеристика ангиогенеза доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи

В. В. Позднякова, Н. А. Максимова, И. А. Новикова, Е. П. Ульянова

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону
e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Исследовать уровень микрососудистой плотности и экспрессии васкуло-эндотелиального фактора в тканях

доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 21 до 49 лет с меланоцитарными новообразованиями кожи (30 больных меланомой (T1-3N0-1M0) и 30 – с невусами, включая 15 человек с диспластическими невусами). Иммуногистохимически оценивали экспрессию маркера плотности сосудов CD31, а также васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF.

Результаты. Уровень CD31 в группе с меланомой в 70% (21 из 30 пациентов) составил от 12 до 18 сосудов в одном поле зрения и в 30% (9 из 30) – от 8 до 12 сосудов. В группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями в 80% (24 случая из 30) подсчитывалось не более 3 и в 20% (6 из 30) разброс был неоднородный – от 4 до 8 в одном поле зрения, который отмечался в группе пациентов с диспластическими невусами. Среднее количество сосудов в целом по группе доброкачественных образований составило $3,8 \pm 0,9$, что достоверно значимо ниже внутриопухолевой микрососудистой плотности в группе больных с меланомой ($p \leq 0,05$). Среднее количество сосудов микроциркуляторного русла в поле зрения при меланоме, диспластическом невусе и невусах составило $14,0 \pm 1,3$, $4,7 \pm 0,4$ и $2,8 \pm 0,3$ соответственно ($p \leq 0,05$).

Экспрессия VEGF была выявлена в группе больных с меланомой в 63,3% случаев (19 из 30), в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями в 50% (15 из 30), где на долю диспластических невусов приходилось 78,8% (7 из 9) и 38,1% (8 из 21) на долю невусов. Отсутствие экспрессии VEGF в группе с меланомой наблюдалось в 36,7% (11 из 30), тогда как в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями – в 50% (15 из 30). Внутри данной группы отсутствие экспрессии было следующим: у пациентов с невусами – 62% (13 случаев из 21) и диспластическими невусами – 22,2% (2 из 9). Средние значения экспрессии VEGF в целом по группе доброкачественных образований составили $26,5 \pm 2,9$. Наибольшая экспрессия VEGF наблюдалась в клетках меланомы – $32,5 \pm 2,9$ по сравнению с диспластическими невусами – $29,3 \pm 2,9$ и невусами – $23,6 \pm 2,1$. Разброс окрашенных клеток антителами к VEGF и в меланомах, и в диспластических невусах, и в невусах был очень неоднородным и отмечался от менее 5% и до 50%. Разница значений статистически достоверна ($p \leq 0,05$) оказалась только между группами пациентов с меланомой и невусами.

Заключение. Отмечено увеличение количества сосудов в поле зрения в группе с меланомой в 3 раза в сравнении с диспластическими невусами и в 5 раз в сравнении с невусами, а также повышение экспрессии VEGF в 1,4 раза сравнении с невусами ($p \leq 0,05$). Достоверной разницы в экспрессии VEGF между меланомой и диспластическими невусами выявлено не было.

Итоги мероприятий по ранней диагностике меланомы кожи врачами-онкологами в Краснодарском крае

С.В. Шаров, Л.Г. Тесленко

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар
e-mail: dr_sch@mail.ru

Цель. Провести анализ результатов работы специалистов Клинического онкологического диспансера №1 (КОД) в вопросах ранней диагностики меланомы кожи (МК) в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Сотрудниками КОД с 2007 г. по настоящее время активно осуществляются профилактические мероприятия, направленные на раннюю диагностику МК: с 2007 г. ежегодное участие в акции «Евромеланома», с 2008 по 2012 г. – в Днях здоровья, с 2011 по 2016 г. – выезды специалистов в районы края в рамках акции «Онкопатруль», с 2017 г. – выезды согласно проекту «Кубань против рака».

Результаты. В рамках всех Дней диагностики опухолей кожи «Евромеланома» проконсультировано 5 139 жителей, выявлено 16 человек с МК. Итоги проведения акции «Онкопатруль» – обследовано врачами дерматоонкологами 53 581 жителей, из них МК выявлена в 109 случаях. В рамках проекта «Кубань против рака» проконсультировано 2 569 человек, выявлено 7 МК. Кроме этого, специалистами КОД разработаны и представлены на сайте учреждения образовательные семинары, вебинары по МК для врачей первичного звена с целью выработки у них онконастороженности и повышения уровня знаний в вопросах раннего выявления МК. В результате всех мероприятий процент выявления МК в ранних стадиях составил 93,2%. Рассматривая показатели распространенности МК в крае в динамике с 2010 по 2017 г., отмечается рост заболеваемости МК на 28,2% (с 8,9 до 9,9 на 100 тыс.), снижение смертности вследствие МК на 2,4% (с 2,7 до 2,4 на 100 тыс.), уменьшение одногодичной летальности на 40,4% (с 14,6% до 6,5%), рост 5-летней выживаемости на 34,7% (с 41,3% до 57,8%), увеличение выявляемости МК на ранних стадиях на 13,8% (с 76,9% до 87,5%), уменьшение запущенности в III-IV стадиях на 45,4% (с 22,9% до 12,5%) ($p < 0,05$).

Заключение. Разработанная организационная форма мероприятий по ранней диагностике МК врачами-онкологами демонстрирует свою результативность и позволяет достоверно улучшить процент ранней выявляемости МК среди населения, что приводит к увеличению выживаемости и снижению смертности. Дальнейшее развитие ранней диагностики МК планируется реализовывать за счет проведения массовой профилактической работы, внедрения эффективных скрининговых программ с привлечением врачей общей лечебной сети после прохождения специализированного обучающего курса по дерматоонкологии.

Динамика регуляторов плазминогена в коже самок мышей при меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли

В.А. Бандовкина¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Трепиха¹, Ю.А. Погорелова¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gortop@ya.ru

Цель. Определение регуляторов плазминогена в ткани меланомы кожи и участков кожи, не связанных с опухолью, мышей-самок в динамике роста экспериментальной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Меланома B16/F10 воспроизведена на фоне модели хронической нейрогенной боли на самках мышей C57BL/6. Животные: основная группа – 28 мышей, которым меланому B16/F10 воспроизводили после создания модели хронической боли, и контрольная группа – 7 мышей с воспроизведенной моделью хронической нейрогенной боли

без перевивки опухоли (контроль). Группа сравнения (стандартная модель меланомы): 22 мыши с перевивкой меланомы B16/F10 в тех же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения хронической боли. Норма: данные исследования кожи 7 самок интактных мышей. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, быстро растет и на 12–16 сутки метастазирует в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Методами ИФА на стандартных тест-системах определяли содержание плазмينا, связанного с α -2-антиплазмином (РАР), урокиназного (pro-uPA и uPA) и тканевого (pro-tPA и tPA) активаторов плазминогена, рецептор uPA (uPAR), серпин-1 (PAI-1). Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. При хронизации нейрогенного болевого синдрома (2 недели) установлены значимые изменения компонентов фибринолиза в коже самок мышей. После перевивки меланомы (1–3 недели), в коже и опухоли найдены: достоверно более высокое содержание РАР, рецептора uPAR ($p<0,01$), достоверно пониженное содержание pro-uPA и uPA, pro-tPA и tPA, PAI-1 ($p<0,01$), относительно данных группы сравнения. Относительно контрольной группы с болью, прирост uPA в опухоли и коже в 1–3 недели после перевивки был выше, чем у мышей с традиционной меланомой, сравниваемой с нормой. На фоне хронической боли перевивная меланома B16/F10 развивалась быстрее: опухоли появлялись раньше (через 1 неделю после перевивки), имели двухфазный рост, 100% синхронное метастазирование (на 1 неделе), помимо традиционных мишеней (легких, печени, реже – селезенки), в нетрадиционные органы – сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы регистрировались только через 4 недели (96,3% в легкое, позже – еще 14,8% в печень и селезенку). Сроки жизни животных с меланомой на фоне хронической нейрогенной боли сокращались: средняя продолжительность жизни для мышей основной группы составляла $19,17 \pm 1,35$ дней, мышей группы сравнения – $30,25 \pm 1,67$ дня.

Заключение. Результаты определения состояния тканевого фибринолиза в коже и опухоли самок мышей C57BL/6 свидетельствуют о том, что, при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли, плазмин, tPA, uPA, uPAR и PAI-1 играют ведущую роль в ее быстром росте и повышении злокачественности. Роль PAI-1 в этом случае может заключаться в индукции мигрирующего фенотипа злокачественных клеток.

Ангиогенез в интактной и патологически измененной коже при меланоме B16/F10 на фоне хронической боли регулируется EGFR

Ю.А. Погорелова¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепятаки¹, В.А. Бандовкина¹, Л.С. Козлова¹, И.С. Таварян¹, Л.Я. Розенко¹, О.И. Кит¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение механизмов активации ангиогенеза в ткани опухоли и интактной коже мышей-самок, в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышцах-самках C57BL/6, меланома B16/F10 воспроизведена на фоне

модели хронической нейрогенной боли. Постановка эксперимента по перевивке меланомы на фоне хронической нейрогенной боли осуществлялась в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267. Манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Животному вводили ксила-зоветиловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации, животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Зоветил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животным контрольной группы производилась только стандартная перевивка меланомы B16/F10 без хронической боли. Методами ИФА определяли уровень VEGF-A, VEGF-C, EGF, EGFR, IGF1, IGF2 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай). Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. Анализ корреляционных связей показал, что в коже интактных самок на фоне хронической боли показатели VEGF-A и VEGF-C имели сильную положительную корреляционную связь с IGF1 ($r_1=81$, $r_2=89$; $p_{1,2}<0,01$), IGF2 ($r_1=92$, $r_2=79$; $p_{1,2}<0,01$) и с EGF ($r_1=84$; $r_2=92$; $p_{1,2}<0,01$). Анализ корреляционных связей, в коже самок с опухолью VEGF-A имел сильную положительную корреляционную связь с EGFR ($r=84$; $p<0,01$), VEGF-C – с IGF1 ($r=81$; $p<0,01$). В коже самок контрольной группы VEGF-A и VEGF-C коррелировали с IGF2 до 2 недель ($r_1=71$, $r_2=69$; $p_{1,2}<0,05$), а затем с IGF1 ($r_1=61$, $r_2=59$; $p_{1,2}<0,05$). В ткани опухоли мышей с развившейся меланомой нашли среднюю положительную корреляцию VEGF-A с EGFR ($r_2=67$; $p<0,01$). В опухоли мышей контрольной группы VEGF-A коррелировал с IGF1 и IGF2 ($r_1=73$, $r_2=81$; $p_{1,2}<0,05$). В опухолях обеих групп животных не найдено корреляционных связей VEGF-C с исследуемыми факторами роста.

Заключение. Хроническая боль является одним из факторов, способным оказывать модифицирующее действие на течение злокачественного процесса, в частности, на этапах неоплазии и неоплазии ангиогенеза. Одним из ведущих факторов влияния стал EGFR.

Хроническая нейрогенная боль влияет на показатели кининовой системы в коже и опухоли самок мышей при развитии меланомы B16/F10

В.А. Бандовкина¹, О.И. Кит¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Трепятаки¹, Л.Я. Розенко¹, И.С. Таварян¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение уровня показателей калликреин-кининовой системы (ККС) в меланоме кожи и коже, не связанной с опухолью, мышей-самок, в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 ($n=132$), 8-недельного возраста, массой 24–26 г.

Животным вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации, животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Группы животных: 64 – меланома B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (основная), 22 – модель хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли (контроль с болью), 27 – стандартная перевивка меланомы B16/F10 (группа сравнения), 19 самок интактных мышей (норма). Показатели ККС в цитозольной фракции кожи и опухоли определяли методами ИФА через 1, 2 и 3 недели эксперимента. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. После формирования хронического нейрогенного болевого синдрома (2 недели) в коже контрольных мышей возрастало количество кининогена (КГ), прекалликреина (ПК), снижалось содержание KLK-1, а KLK-14 (специфичный для кожи) не изменялся, относительно нормы ($p < 0,01$). После перевивки меланомы, с 1 по 3 неделю в коже мышей основной группы наблюдали прогрессивный расход КГ, рост ПК, KLK-1 и KLK-14 ($p < 0,01$) и, затем, истощение KLK-1 ($p < 0,01$), начиная со 2 недели роста меланомы и накопление его в опухоли с максимумом в конце 3 недели ($p < 0,01$). KLK-14 достоверно возрастал в коже с 1 по 3 неделю, а в опухоли, увеличившись на 1 неделе, стабилизировался. Получены достоверные различия показателей ККС в коже и опухоли мышей всех сравниваемых групп ($p < 0,01$). Влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы B16/F10: опухоли в коже мышей основной группы появлялись через 1 неделю после перевивки, имели двухфокусный рост, 100% метастазирование, помимо печени и легких, в нетрадиционные органы – сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы – через 4 недели. Средняя продолжительность жизни: в основной группе $19,17 \pm 1,35$ дней, в группе сравнения – $30,25 \pm 1,67$ дня.

Заключение. 1. Хроническая нейрогенная боль вызывает радикальную перестройку метаболизма ККС в коже интактных мышей: увеличение содержания КГ, ПК и снижение KLK-1. 2. Перевивка меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли сохраняет рост прекалликреина в коже, но увеличивает его расход в ткани опухоли, одновременно с активацией KLK-1 (в коже вплоть до истощения) и KLK-14.

Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов меланомы кожи

С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, А.З. Альмяшев, П.И. Скопин, И.В. Бегоулов

Место работы: ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск

e-mail: evst-sv@mail.ru

Цель. Оценить эффективность флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) внутрикожных метастазов меланомы кожи (МК) с фотосенсибилизатором Фотосенс в дозе 0,5 мг/кг.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер» в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической тера-

пии» кафедры онкологии проведена ФД и ФДТ 20 больным с внутрикожными метастазами МК. Диагностика и лечение больных МК производилась на диагностико-терапевтическом комплексе (ДТК-3М) производства ЦЕНИ ИОФ РАН имени А.М. Прохорова. Контроль изображения и границ опухолевых очагов осуществляли в флюоресцентном и рассеянном свете в технике сканирования, в том числе и поиск визуально не определяемых патологических очагов. При проведении ФД и ФДТ использовался синтетический отечественный порфириновый фотосенсибилизатор второго поколения «Фотосенс». Препарат «Фотосенс» вводился больным однократно в дозе 0,5 мг/кг с разведением в 200 мл 0,9% физиологического раствора – 1:4 посредством 30-минутной внутривенной инфузии. ФД у больных проводилась до введения Фотосенса, через 1 и 24 часа после его введения. Через 24 часа после введения ФС на диагностико-терапевтическом комплексе ДТК-3М с помощью «Камин-видео» (ЗАО Биоспек, Москва) производилось сканирование исследуемого участка кожи, что позволило выявить зоны флюоресцентного свечения, соответствующие очагам опухолевого поражения. ФДТ начинали проводить через 24 часа после введения Фотосенса. Плотность мощности лазерного излучения для клинически определяемых метастазов МК составляла 200–300 мВт/см², для клинически неопределяемых – 50 мВт/см². Световая доза одного сеанса облучения – 100 Дж/см². Количество проводимых сеансов варьировало от 3 до 10, время облучения на 1 поле составляло от 7 до 15 минут.

Результаты. Возраст обследованных больных варьировал от 38 до 77 лет. Мужчин было 5, женщин – 15. Четверо больных были первичными, т.е. ранее лечение не получали. Хирургическое лечение было проведено 9 больным, комбинированное – 7 пациентам. Метастатические очаги меланомы у 4 больных локализовались на коже области головы и шеи, у 5 – на коже туловища, у 5 – на коже нижних конечностей, у 4 – на коже туловища и верхних конечностей и у 2 пациентов – на коже головы, шеи, туловища и верхних конечностей. У 6 больных метастатические очаги были единичными, у 14 – множественными (в количестве от 3 до 14). Размеры метастатических очагов варьировали от 0,3 до 2,0 см. Через 24 часа при проведении ФД у обследованных больных были выявлены клинически неопределяемые метастазы МК, которые составили 20% от всех зарегистрированных.

Коэффициент флюоресценции (КФ) над клинически определяемыми метастазами составил 125,2 отн. ед., а над клинически неопределяемыми – 105,7 отн. ед. Коэффициент диагностической контрастности (КДК), показывающий отношение КФ над метастазом к КФ над здоровым участком кожи, составил у обследованных больных перед введением Фотосенса 1,05, через 1 час после введения препарата он увеличился до 1,6, а через 24 часа – до 2,1. Оценку эффективности проведенного лечения проводили на основании динамики изменения размеров опухоли (визуально и по данным цитологического исследования). Через 2 месяца у 4 больных был подтвержден полный эффект (20%), у 5 больных – частичный эффект (25%), у 8 – стабилизация процесса (40%) и у 3 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (15%), характеризующееся появлением новых метастатических очагов.

Заключение. Таким образом, ФД с фотосенсибилизатором «Фотосенс» является перспективным высокоинформативным методом диагностики внутрикожных метастазов МК, позволяющим определить границы опухолевого метастатического поражения, детектировать субклинические метастатические очаги, что характеризует ее как оптическую биопсию. Полученные данные свидетельствуют о достаточной эффек-

тивности ФДТ и целесообразности ее проведения при внутрикожных метастазах МК наряду с другими методами лечения.

Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном-α у больных грибовидным микозом: 7-летнее ретроспективное исследование

О. Ю. Олисова¹, К. В. Смирнов¹, Л. Г. Горенкова², Е. В. Грекова¹
Место работы: ¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости ПУВА-терапии в сочетании с ИФНα у больных ГМ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова и ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России находилось 16 больных с диагнозом ГМ, верифицированным клиническим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами. Ответ на лечение определяли по индексу модифицированной шкалы оценки тяжести кожных поражений (mSWAT), также оценивали безопасность и переносимость ИФНα и ПУВА-терапии. Все пациенты были рефрактерны к терапии первой линии: ПУВА топические стероиды.

Результаты. По стадиям заболевания больных распределили следующим образом: IB – 1 (6%), IIA – 3 (19%), IIB – 6 (38%), IIIA – 2 (12,5%), IIIB – 1 (6%), IVA – 2 (12,5%), IVB – 1 (6%). Пациентам проводили ПУВА-терапию по методике 4-разового облучения в неделю с начальной дозы УФА 0,5–1 Дж/см². Курс состоял из 81 (42–95 процедур). Суммарная доза составила 177 (127–204 Дж/см²). Одновременно с ПУВА-терапией больные получали ИФНα (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Суммарная доза составила 275 (171–576 млн МЕ). Период наблюдения составил 54 (20–88 месяцев).

В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных IB–IIIA стадиями отмечена редукция индекса mSWAT на 90–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде исчезновения кожных проявлений и субъективных ощущений. У 3 (19%) больных IIIB–IVA стадиями индекс mSWAT снижался от 50 до 75%, т. е. отмечалась частичная ремиссия в виде уменьшения площади поражения и яркости высыпаний, уменьшения шелушения, зуда, у 1 (6%) больного IVB стадией ГМ эффекта от проводимой терапии не наблюдалось. Двух- и пятилетняя выживаемость до прогрессирования (PFS; progression free survival) составила 90 и 43% соответственно. У пациентов с ранними стадиями ГМ двухлетняя выживаемость до прогрессирования составила 100%, с поздними – 82% (p<0,001). Двух- и пятилетняя безрецидивная выживаемость (RFS, Relapse free survival) 11 пациентов составила 91 и 46% соответственно, средний показатель – 53 месяца. Двух- и пятилетняя выживаемость, обусловленная основным заболеванием (CSS, Cause specific survival), составила 100 и 87% соответственно. Также наблюдались два смертельных исхода у пациентов с поздними стадиями ГМ (IVB, IVA). У наблюдаемых 73,3% пациентов были отмечены побочные эффекты умеренной степени выраженности (WHO Grade II): гриппоподобные симптомы (лихорадка, головная боль, миалгия, слабость) наблюдались у 73,3%, гранулоцитопения – у 20% пациентов.

Заключение. ПУВА-терапия в сочетании с ИФНα является одним из эффективных и безопасных методов лечения ГМ

на современном этапе, вызывает продолжительную ремиссию заболевания и может с успехом применяться у больных ГМ независимо от стадии заболевания, рефрактерным к терапии первой линии, однако более выраженный положительный эффект отмечен у больных ГМ IB–IIB стадии.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Многокомпонентное лечение рецидивов злокачественных глиом головного мозга

М. М. Сарычева, И. А. Важеннин, А. А. Ложков, Е. Я. Мозерова
Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онколога и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: pimenovam@mail.ru

Цель. Изучение многокомпонентного лечения в лечении рецидивов злокачественных глиом головного мозга.

Материалы и методы. В данное исследование включено 107 пациентов с рецидивами злокачественных глиом, которым проведено комплексное лечение на базе ЧОКЦО и ЯМ и Центра Нейтронной Терапии в г. Снежинск за период с 2000 по 2017 г. Все пациенты получили лечение по поводу первичной опухоли в соответствие со стандартами. Соотношение мужчин к женщинам было приблизительно равным (56 мужчин и 51 женщина). Средний возраст составил 45,5 лет (от 21 до 74 лет). У 55 пациентов был рецидив глиобластомы; у 49 – анапластической астроцитомы; у 3 – анапластической олигодендроглиомы. Медиана выживаемости до рецидива составила 15,5 месяцев.

Срок рецидива соответствовал дате МРТ, на которой был впервые зафиксирован рецидив опухоли. Повторно прооперированы 32 пациента, всем было проведено повторное облучение. В 30 случаях проведена фотонная лучевая терапия. Нейтронная терапия проводилась 32 пациентам, в том числе в 23 случаях в самостоятельном варианте и в 9 – в сочетании с химиотерапией, фотонной терапией. Так же 30 пациентам проведено стереотаксическое облучение (СТЛТ) с дозой от 15 до 27 Гр за 3–7 сеансов на аппарате Cyber Knife. 15 пациентов получили циклы химиотерапии Темозоломидом или Бевазизумабом. Суммарная доза повторного облучения составила от 14 до 56 Гр до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 Гр. Суммарная доза нейтронного облучения составила 14,4 изогр.

Результаты. Медиана общей выживаемости составила 60 месяцев. Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней ОВ составили 88, 70, 68 и 51% соответственно. При анализе медианы ОВ в зависимости от методики лучевого лечения наибольшие показатели отмечены в группе пациентов с проведением сочетанной фотонно-нейтронной терапии 84 месяца против 40 и 61 месяцев при проведении конформной ЛТ и СТЛТ соответственно (p>0,5). Значимые результаты принесло добавление ХТ в схему лечения; так, у пациентов с сочетанием фотонно-нейтронной и ХТ медиана выживаемости составил 125 месяцев, при проведении СТЛТ и ХТ – 26 месяцев, фотонной ХЛТ – 60 месяцев.

Показатели ОВ при проведении только ХТ в самостоятельном варианте были незначительно выше (108 месяцев). Однако различия оказались статистически недостоверными. Наименьшая продолжительность жизни отмечена у пациентов с рецидивом глиобластомы, тогда как наибольшая – в группе пациентов с рецидивом анапластической астроцитомы.

Заключение. Таким образом, внедрение в практику многокомпонентного лечения у пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга позволяет улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Результаты использования бевацизумаба в лечении прогрессирующей глиобластомы

О.В. Абсаямова, Г.Л. Кобяков, Г.О. Агабекян, К.С. Лодыгина, А.А. Поддубский, А.С. Беляшова, С.В. Золотова, М.В. Рыжова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва
e-mail: 5732493oks@gmail.com

Цель. Стандарты лечения рецидива глиобластомы (ГБ) не установлены. Проведенные исследования показали, что ГБ хорошо отвечает на применение бевацизумаба (БЕВ), что увеличивает время до прогрессирования (ВДП) и снижает потребление кортикостероидов. Влияние БЕВ на общую выживаемость (ОВ) остается неясным. Отсутствие роста ОВ при применении БЕВ, показанное в исследованиях III фазы, возможно, объясняется перекрестным применением БЕВ в контрольных группах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 81 пациента с гистологически верифицированной ГБ, оперированных в 2010–2011 гг. Все они имели прогрессию опухоли после лучевой терапии с одновременным и последующим применением темозоломида (ТМЗ). Медиана возраста – 54 года. БЕВ в монотерапии получили 11 пациентов, в комбинации с иринотеканом – 53, с ломустинном – 11, с ТМЗ – 6. Повторное облучение проводилось у 34 из этих пациентов: радиохирургия (РХ) – в 11 случаях, классическое фракционирование (КФ) – в 20, оба метода – в 2. Время до прогрессирования (ВДП) определено как период от установки гистологического диагноза до даты выявления прогрессии опухоли. ВДП1 – период от даты начала БЕВ до даты выявления второй прогрессии. ВДП2 – от даты начала терапии третьей линии до прогрессирования.

Результаты. Медиана ВДП составила 9 мес. Медиана ВДП1 – 10,5 мес. ([CI] 8,1–12,9). В группах монотерапии БЕВ, комбинациях с иринотеканом, ломустинном, ТМЗ, ВДП1 была 15,7; 10,1; 10,5; 13,2 мес. соответственно, $p=0,7$. Эффективный ответ достигнут у 34% пациентов, стабилизация болезни – у 29%, прогрессирование – у 37%. Прекратили применение БЕВ по причинам, не связанным с прогрессией опухоли, 16 пациентов (11 – по решению пациента либо врача, 2 – в связи с побочными явлениями, – в связи с сопутствующими заболеваниями).

Медиана времени применения БЕВ – 11,6 мес. Медиана времени без лечения БЕВ до прогрессии – 3,7 мес. Продолжили либо возобновили БЕВ после прогрессии 33 пациента. Медиана ВДП2 составила у них 8 мес. ([CI] 4,9–11,1). Медиана ОВ от даты первого применения БЕВ – 23,5 мес. В группах КФ, РХ, КФ РХ и без повторного лучевого лечения ОВ была 24,6 ([CI] 17,6–31,5), 35,4 ([CI] 35,0–35,8), 17,8, 20,6 ([CI] 15,2–26,0) мес. соответственно, $p=0,2$.

Заключение. ОВ в нашей группе высокая. Продолжение применения БЕВ поле прогрессии на его фоне было эффективным. В нашей группе прекращение применения БЕВ при отсутствии роста опухоли вело к быстрой прогрессии. Возобновление БЕВ в такой ситуации давало эффект, что говорит о преимуществе его длительного применения.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования крупных метастазов в головной мозг. Результаты рандомизированного исследования

Е.Р. Ветлова, С.М. Банов, А.В. Голанов, Н.А. Антипина, Е.Н. Игошина

Место работы: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва
e-mail: vetlova@inbox.ru

Цель. Определить различия в локальном контроле и токсичности стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг в зависимости от режима гиподифракционирования, как самостоятельного метода лечения.

Материалы и методы. В отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, с учетом радиобиологической ЛК-модели и адаптированной формулы Пака и Энтона, были рассчитаны следующие дозо-эквивалентные режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр до СОД = 24 Гр (1 группа исследования); 5 фракций по 6 Гр до СОД = 30 Гр (2 группа исследования); 7 фракций по 5 Гр до СОД = 35 Гр (3 группа исследования), и проводится одноцентровое рандомизированное исследование оценки эффективности и токсичности стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг. В исследование включаются пациенты с вторичным поражением головного мозга раком и меланомой (исключая мелкоклоточный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохирургия по поводу новообразований головного мозга, с очагами от 20 до 40 мм в максимальном диаметре.

В случае наличия или появления других метастазов в головном мозге диаметром до 20 мм, пациентам проводится дополнительно стереотаксическая лучевая терапия в режиме радиохирургии. С марта 2013 г. по настоящее время в исследование включены 100 человек со 109 метастазами в головной мозг с максимальным диаметром от 20 до 40 мм (Me=28 мм) и всего 272 очага. Из них 65 женщин и 35 мужчин, средний возраст 52 года (29–72). По принадлежности к первичному очагу пациенты имели следующее соотношение: 39 – рак молочной железы, 22 – немелкоклеточный рак легкого, 17 – колоректальный рак, 12 – меланома; 5 – рак почки; 5 – другие. Состояние экстракраниальной болезни оценивалось как отсутствие проявлений болезни, лекарственная стабилизация, прогрессия (с возможностью смены линии химиотерапии) у 28, 36 и 34 пациентов соответственно. Индекс Карновского при поступлении оценивался у всех больных и составил у 29 – 90 баллов, у 63 – 80 баллов, а у 8 – 70 баллов соответственно. Медиана объема облучаемых очагов составила 8,36 см³ (3,8–46,29 см³), в 1 группе – 7,58 см³; во 2 группе – 8,83 см³, в 3 группе – 9,41 см³, различий по группам не выявлено, $p=0,25$.

Результаты. Пациенты наблюдались от 1 до 58 месяцев (Me = 8,8 мес.), рандомизация в группы исследования проводилась без стратификации, медиана время наблюдения в 1, 2 и 3 группах составила 2,5; 9,13 и 10,97 месяцев соответственно. Медиана общей выживаемости для всех групп – 12,3 месяцев (95% ДИ: 9,05–22,2). 12-месячная общая выживаемость составила 51%, 24-месячная – 36%. В 1, 2 и 3 группах исследования медиана общей выживаемости была 5,3 (95% ДИ: 7,6–22,2), 15,5 (95% ДИ: 9,05–22,2) и 23,3 месяцев (95% ДИ: 10,3–42,5) соответственно, $p=0,01$. Локальный контроль (ЛК) оценивался по данным МРТ с контрастным усилением и СКТ-перфузии. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 и 24 месяцев во всей группе наблюдения соста-

вила 66,4 и 43%. На сроке 12 месяцев в 1, 2 и 3 группах исследования – 90,9; 50,3 и 74,3%, $p=0,07$. Лучевые повреждения в виде симптоматического лучевого некроза зарегистрированы в 20,6% наблюдений, которые сопровождались нейротоксичностью 2-3 степени. В 1, 2 и 3 группах исследования 12-месячная выживаемость без лучевого некроза составила 60,3; 73,2 и 87,4% соответственно, $p=0,029$.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головном мозге является предпочтительным самостоятельным методом лечения в случае инопрабельных локализаций метастазов. По предварительной оценке, более короткий режим подведения СОД (3 фракции) являются более токсичными в сравнении с протрагированным режимом (7 фракций). Оценить различия в эффективности лечения (ЛК) затруднительно в связи с недостаточным временем наблюдения в 1 группе исследования (с учетом погрешности в наборе пациентов при рандомизации).

Комплексное лечение астроцитарных опухолей головного мозга с использованием фотодинамической терапии

А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин

Место работы: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: artemii.rynda@mail.ru

Цель. 1. Оценить безопасность метода интраоперационной ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» у пациентов с глиомами головного мозга разной степени злокачественности. 2. Улучшить результаты лечения больных с глиальными опухолями больших полушарий головного мозга. 3. Проанализировать влияние интраоперационной ФДТ на величину безрецидивного периода, на общую выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга разной степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследование были включены 160 пациентов с супратенториальными глиомами высокой степени злокачественности, которым с октября 2002 по октябрь 2014 г. проведено лечение в отделении нейроонкологии Российского нейрохирургического института им. проф. Поленова А.Л. В качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии в 79 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов е6 2-го поколения «Фотодитазин» производства общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Бета-Гранд» (Россия), в дозе 1 мг/кг массы тела. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий по 50 мг/10 мл (5 мг/мл). Источником облучения служил опытный образец полупроводникового лазера «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм с моноволоконным гибким световодом с насадками.

Для определения флуоресценции фотодитазина использовали микроскоп Leica OHS – 1 (Германия), дооснащенный флуоресцентной приставкой. Больному во время нахождения на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5–2 ч до предполагаемой резекции опухоли, однократно вводился однократно препарат фотодитазин в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30 мин. в дозе 1 мг/кг массы тела больного и разведенный в 200 мл физиологического раствора. После резекции опухолевой ткани осуществлялся контроль объема удаленной опухоли при помощи интрао-

перационной ультразвуковой навигации и фотодиагностики в синем свете. Далее в ложе удаленной опухоли помещали моноволоконный гибкий световод от источника оптического излучения с длиной волны 662 нм и проводили сеанс облучения ложа удаленной опухоли в световой дозе 120–180 Дж/см².

Результаты. Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade III с использованием фотодинамической терапии составила 40,4±7,4 мес.; без фотодинамической терапии – 23,4±3,9 мес. ($p<0,01$). Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade IV с применением фотодинамической терапии составила 21,3±5,1 мес.; без фотодинамической терапии – 13,7±3,7 мес. ($p<0,01$).

Заключение. В целом использование фотодинамической терапии в составе комплексного лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями увеличивает медиану средней продолжительности жизни. Применение интраоперационной фотодинамической терапии с фотодитазинном способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга супратенториальной локализации. Фотодинамическая терапия с использованием фотодитазина представляется перспективной для дальнейшего использования и применения в структуре лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

ПЭТ/КТ с 18F-фторэтилтирозином (18F-ФЭТ) и КТ-перфузия в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга

А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Н.А. Мещерякова, Э.А. Нечипай

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронно-эмиссионной томографии НИИ КуЭР, Москва

e-mail: Pronin-a-i@yandex.ru

Цель. Количественно оценить диагностические возможности комплексного использования ПЭТ с 18F-фторэтилтирозином (18F-ФЭТ) и КТ-перфузии (КТП) в рамках одного исследования у пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены результаты диагностических исследований 102 пациентов с внутримозговыми опухолями. Среди них глиомы Grade I–II составляли 38 (37,25%) больных, глиомы Grade III–IV – 64 (62,75%) пациентов. Всем ($n=102$) пациентам были выполнены ПЭТ/КТ с 18F-ФЭТ и МР-исследования, у 57 пациентов на третьем этапе ПЭТ/КТ исследования была проведена КТ-перфузия. Первый этап ПЭТ сканирования проводили сразу после внутривенного введения РФП (maxSUV1), второй (maxSUV2) и третий (maxSUV3) этапы через 10 и 40 мин. соответственно. Вводимая активность составляла в среднем 200 МБк. На каждом этапе, оценивалось среднее отношение накопления РФП в опухоли к условно неповрежденной мозговой ткани контралатеральной стороны (TBR1,2,3). В рамках КТП оценивались показатели скорости (CBF), объема (CBV) кровотока, средние значения времени транзита крови (MTT) и сосудистая проницаемость (FED). Были сравнены показатели чувствительности и специфичности для каждого из использованных диагностических параметров и при комплексном их применении в рамках одного исследования.

Результаты. Медианы значений уровня накопления 18F-ФЭТ (maxSUV1,2,3) в неизмененных структурах головного мозга контралатерально опухоли составили 1,13/1,25/1,51 для глиом из группы Gr I–II и 1,13/1,24/1,54 для глиальных опухолей

Gr III–IV. Параметры maxSUV1,2,3 имеют чувствительность (maxSUV1 – 81%, maxSUV2 – 91% и maxSUV3 – 76%); специфичность (maxSUV1 – 82%, maxSUV2 – 71% и maxSUV3 – 78%), при отсекающих значениях 2,51 для maxSUV1, 2,21 для maxSUV2 и 2,21 для maxSUV3. Параметры TBR1,2,3 имеют чувствительность (TBR1 – 90%, TBR2 – 89% и TBR3 – 88%); специфичность (TBR1 – 81%, TBR2 – 81% и TBR3 – 76%), при отсекающих значениях 2,07 для TBR1, 2,05 для TBR2 и 1,88 для TBR3. Чувствительность показателей перфузии составляет: CBF – 90%; CBV – 75,7%; MTT – 68%; FED – 86% и специфичность: CBF – 81%; CBV – 95%; MTT – 80%; FED – 80%. При комплексной оценке комбинации ПЭТ/КТ и КТП параметров: TBR1 CBF чувствительность равна 97,1%; специфичность – 94,4%; TBR1 CBV чувствительность – 96,6%; специфичность – 94,4%; TBR1 FED чувствительность – 94,6%; специфичность – 92,3%.

Заключение. Отмечена значимая разница в степени накопления РФП и показателях TBR в представленных группах пациентов, позволяющая разграничить опухоли низкой и высокой степени злокачественности. Проведение дополнительного КТП исследования в комплексе с ПЭТ/КТ значимо повышает диагностическую точность.

Конвергентные технологии антиболевой и противоотечной защиты при опухолевом поражении мозга

А.И. Шихлярова, О.И. Кут, Э.Е. Росторгуев, И.А. Попов, Ю.Ю. Арапова, В.И. Орлов, Т.П. Протасова, Н.Н. Попова, Д.П. Атмачиди, М.С. Зинькович, Е.А. Ширнина, М.И. Брагина
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: protasovatp@yandex.ru

Цель. Профилактика осложнений ткани мозга после удаления злокачественной опухоли заключается в рациональном планировании способов восстановления функциональной активности нейрональных и сосудистых механизмов обеспечения противоотечной и антиболевой защиты. Целью работы стало обоснование применения транскраниальной магнитотерапии на основе исследования нейрональных механизмов ритмогенеза.

Материалы и методы. Обследованы 14 пациентов с первичной опухолью или метастазами церебральной локализации путем регистрации ЭЭГ (в цикле «бодрствование-сон», анализатор «Энцефалан-ЭГР-19/26, Россия) на 5–7-е сутки после удаления опухоли.

На 20 мышах линии C57 Black/6 с перевитой меланомой B16 проведено изучение циторедуктивного влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) параметрами: «Нейро-НСД» («Нейрософт», Россия). Проведена внутриклеточная регистрация фоновых биоритмов нейронов Helix Pomatia после широкодиапазонной электромагнитной стимуляции (ЭС) мощностью 0,1 мкВт с помощью сверхтонких микроэлектродов.

Результаты. Установлено, что механизм нарушения пейсмеркерной осцилляторной активности после болевых раздражений нейрона связан с формированием ионной каналопатии (channelopathies) (K, Ca²⁺, Na), ведущей к изменению плазматических мембран. ЭС способствует запуску потенциал-зависимых ионных каналов, насосов электрических синапсов, что играет критическую роль в активации метаболитных рецепторов и нормализации биоритмов нейрона. На модели опухолевого роста опосредованное влияние ТМС приводило к торможению роста и регрессии меланомы у мышей в 70% случаев.

Заключение. Аппроксимация результатов, полученных в экспериментах на живом изолированном нейроне и целостном организме-опухоленосителе, позволяет рассчитывать на положительные эффекты в клинике у нейроонкологических больных и достижения циторедуктивного, противоопухолевого, противоотечного и биоадаптивного влияния.

Степень злокачественности опухолей головного мозга, включая метастазы молочной железы в мозг, определяется регуляторами плазминогена

Э.Е. Росторгуев, О.И. Кут, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова, Д.П. Атмачиди, Н.С. Кузнецова, Д.Х. Поркшеян, С.Э. Кавицкий, Л.Я. Розенко, М.И. Верескунова, В.Э. Росторгуев

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительное изучение регуляторов плазминогена в менингиомах, первичных глиобlastомах и метастазах рака молочной железы (mts PMЖ) в ткани головного мозга.

Материалы и методы. Методом ИФА исследован операционный материал от 86 больных 36–72 лет: опухоль, перифокальная зона из 29 метастазов рака молочной железы (mts PMЖ), 34 глиобlastом, 23 менингиом без перифокального отека. Гистологический контроль осуществлялся в каждом случае. Статистика: программа Statistika 10, достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Возрастных и половых различий по изучаемым показателям в операционном материале больных не обнаружено. Менингиомы не имели перифокального отека, поэтому в качестве их перифокальной зоны исследованы гистологически неизмененные участки мозга вокруг менингиом, принятые нами за условно интактную ткань (N). В менингиомах содержание проурокиназы (pro-uPA) и урокиназы (uPA) было выше N в 1,7 и 2,1 раза, профермента тканевого активатора плазминогена (pro-tPA) и активной его формы (tPA) – снижено в 3,9 и 1,8 раза. В первичных глиобlastомах pro-uPA и uPA были повышены в 3,3 и 1,4 раза; pro-tPA в первичных глиобlastомах соответствовал N, tPA был ниже N в 4,3 раза. В mts PMЖ pro-uPA и uPA были повышены в 1,7 и 3,6 раза, относительно N; pro-tPA и tPA были снижены в 3,3 и 19,7 раза, относительно N.

В перифокальной зоне первичных глиобlastом pro-uPA был повышен в 2,9 раза, а uPA снижен в 1,5 раза относительно N; pro-tPA и tPA были снижены в 1,3 и 3,7 раза относительно N. В перифокальной зоне mts PMЖ pro-uPA был повышен в 1,2 раза ($p < 0,05$), uPA был ниже N в 2,1 раза; pro-tPA и tPA были снижены в 16,7 и 13,0 раз относительно N. Уровень pro-PAI-1 в менингиомах был ниже N в 2,5 раза, PAI-1 был выше в 1,2 раза ($p < 0,05$). В первичных глиобlastомах pro-PAI-1 был выше N в 10,6 раз, PAI-1 – в 3,5 раза. В mts PMЖ pro-PAI-1 был выше N в 17,1 раза, PAI-1 – в 2,7 раза. В перифокальной зоне первичных глиобlastом pro-PAI-1 был выше N в 4,8 раза, PAI-1 – в 1,5 раза. В перифокальной зоне mts PMЖ pro-PAI-1 был выше N в 11,2 раза, PAI-1 – в 2,7 раза.

Заключение. Доказано участие uPA и PAI-1 в метаболизме первичных глиобlastом и mts PMЖ в мозг, роль tPA, видимо, заключается в защите менингиом, так как его активация в первичных глиобlastомах и mts PMЖ подавлена. Увеличение uPA и PAI-1 во всех опухолях и достоверные различия

между глиобластомами, mts РМЖ и менингиомами по uPA, tPA и PAI-1 согласуются с опубликованными данными по другим локализациям неоплазмы. В первичных злокачественных глиобластомах uPA в 1,6 раза меньше, чем в менингиомах, а в mts РМЖ – в 1,7 раза больше. Резко повышенное количество pro-PAI-1 и PAI-1 в первичных глиобластомах, mts РМЖ и их перифокальной зоне (с преобладанием в опухоли) свидетельствует о наличии в первичных глиобластомах и mts РМЖ опухоль-ассоциированного PAI-1.

Изменение экспрессионного статуса генов при малигнизации клеток мозга

А.А. Пушкин, А.Э. Расторгуев, Д.Х. Поркшеян, Д.И. Водолажский

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Глиомы – наиболее распространенный тип первичных опухолей головного мозга, при котором медианное время выживаемости пациентов составляет примерно 16 месяцев, а общая 5-летняя выживаемость – 10%. Разработка новых многоцелевых стратегий лечения для увеличения выживаемости пациентов с глиомой остается современной актуальной задачей. Поэтому целью настоящей работы был скрининг эффективных диагностических и прогностических маркеров, обладающих свойствами потенциальных мишеней для таргетирования.

Материалы и методы. В исследовании использовали операционные биоптаты прилегающих не малигнизированных (норма), перифокальных (5 мм от опухоли) и опухолевых тканей головного мозга от 21 пациента (63 образца) в возрасте 36–67 лет, поступивших на лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в 2017–2018 гг. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ»; в каждом конкретном случае было получено информированное согласие больного на включение его в данное исследование.

Методом RT2-qPCR определяли величины относительной экспрессии 15 генетических локусов: EGFR, SMAD4, SMAD7, SMO, NOTCH1, NOTCH2, HBP1, HIF1A, EGLN1, EGLN3, KDM1B, KDM1A, MSI1, MSI2, TET1. В качестве референсных использовали гены PSMC, TBP и RPL0. Стабильность экспрессии для подбора референсных генов оценивалась с помощью программы geNorm. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. Обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение экспрессии генов SMAD7 и EGLN1 в 2,6 и 1,5 раза соответственно в опухолевой ткани головного мозга относительно нормальной ткани у пациентов. Статистически достоверное изменение экспрессии в перифокальной ткани головного мозга относительно нормальной не наблюдалось. Снижение экспрессии гена EGLN1 обеспечивает тенденцию к повышению экспрессии гена HIF1A, так как является фактически его естественным негативным регулятором. Снижение экспрессии EGLN1 в опухолевой ткани свидетельствует о нарушении нормальной реакции опухолевых клеток на гипоксические условия, так как транскрипционная активность этого гена должна зависеть от парциального напряжения кислорода. Опухолевая гипоксия важна, потому что она проявляет агрессивный фенотип и ведет к резистентности к радио- и химиотерапии. Гипоксия-индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α) играет существенную роль в адаптивном клеточном ответе на гипоксию и связан с плохим клиническим исходом.

Заключение. Таким образом, HIF-1A может быть привлекательной терапевтической мишенью при лечении глиом. В клинических испытаниях для лечения находятся ингибитор топоизомеразы I, топотекан, ингибитор mTOR-рапамицин и ингибитор ангиогенеза бевацизумаб. Необходима дальнейшая работа для определения групп больных для эффективного использования селективных ингибиторов HIF-1 и их перевода в клинические испытания.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Роль позитронно-эмиссионной томографии в технологии современной радиотерапии рака пищевода

М.В. Аглуллина, О.В. Мороз

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, Казань

e-mail: rodkinam@mail.ru

Цель. Изучить влияние позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (далее ПЭТ-КТ), на формирование мишени при проведении топометрической подготовки больных с раком пищевода.

Материалы и методы. С августа 2017 по июнь 2018 г. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ 55 пациентов (39 мужчин и 16 женщин) с местно-распространенным раком пищевода прошли топометрическую подготовку к радиотерапии с использованием ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой. Морфологическая структура опухоли была представлена плоскоклеточным раком и аденокарциномой у 49 пациентов (89%) и 6 пациентов (11%) соответственно. Опухоль локализовалась в грудном отделе пищевода у 28 больных (51%), в абдоминальном сегменте – у 27 больных (49%). После предварительного позиционирования пациентов с использованием систем иммобилизации проводилось последовательное сканирование на специализированном компьютерном томографе Toshiba AQUILION LB и ПЭТ-КТ General Electric. Совмещение изображений и оконтуривание мишеней и критических структур проведено на системах оконтуривания Focal pro и Pinnacle. При интерпретации данных ПЭТ-КТ клинически значимым принималось минимальное стандартизированное значение поглощения (SUV), равное 2,5. В последующем все пациенты получили динамическую лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IG-IMTR) на системе томотерапии TomoHD с использованием РОД=1,8–2 Гр до СОД=41,4–50 Гр. Синхронная химиотерапия проведена 49 пациентам (89%).

Результаты. В результате информации, полученной на ПЭТ-КТ, изменение стадии заболевания произведено у 30 больных (54%). У 6 пациентов (11%) диагностированы отдаленные метастазы. В связи с этим данным больным применена тактика паллиативного облучения с редукцией суммарной дозы. Коррекция изначально предполагаемых объемов мишени (GTV и CTV) проведена у 48 пациентов (87%). При этом объем первичной опухоли изменен в сторону увеличения или уменьшения у 17 человек (31%), а объем лимфатического коллектора – у 20 человек (35%). Одновременно изменение объемов первичной опухоли и лимфатических узлов проведено у 18 пациентов (34%).

Заключение. ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой является методом, позволяющим оптимизировать топометрическую подготовку к радиотерапии пациентов с раком пищевода.

Комплекс восстановительных мероприятий при осложнениях после лучевой терапии малого таза

О. Г. Родионова, Е. А. Шейко, М. А. Гусарева, В. И. Вошедский, А. А. Солнцева

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: rodionovaog21111985@yandex.ru

Цель. Изучение клинического воздействия комплекса восстановительных мероприятий при осложнениях, возникших после лучевой терапии малого таза.

Материалы и методы. В группу исследования включено 18 больных (9 основной и 9 контрольной групп) с диагнозом рак шейки матки Т3NxM0 кл. гр. 3 после сочетанной лучевой терапии с подведением радикальных доз СОД та 80 Гр, тВ 50 Гр. Через 12–15 месяцев у всех больных развились лучевые осложнения в виде язвенного лучевого ректита. Больные предъявляли жалобы на тенезмы, частый стул с примесью слизи и крови, боли в прямой кишке.

При ректоскопии выявлена характерная картина, свойственная поздним лучевым повреждениям: гиперемия и отек слизистой, множественные геморрагии, эрозии и изъязвления слизистой прямой кишки от 3 до 15 мм. Дно язвенных дефектов покрыто (выстилает) слизисто-гнойным и геморрагическим отделяемым, с некротическим налетом.

Больным основной группы, кроме общепринятой медикаментозной системной и местной терапии проводили параректальные блокады и НИСИ, оказывая транскутанное облучение красным светодиодом, дозой 6,86 Дж/см² (контактным методом по проекции кубитальной вены) и местно на зоны изъязвления, дозой 3,96 Дж/см²; а также параректально проводились 3 блокады, включающие препараты: дексаметазон 8 мг, новокаин 0,25% 20 мл; цефтриаксон 1 г, анальгин 2,0, витамин В12 500 мг. Проведено три десятидневных курса с интервалом в месяц. Контрольная группа получала стандартную медикаментозную терапию.

Результаты. В результате использования предложенного реабилитационного комплекса: стандартного медикаментозного в сочетании с параректальным введением противовоспалительных препаратов и НИСИ уже на 3–4 сутки первого курса исчезли основные клинические проявления ректита (тенезмы, кровянисто-слизистые выделения), в более короткие сроки 7–10 дней происходила эпителизация язвенных дефектов. На месте язвы формировались поверхностные рубцы, не стенозирующие просвет прямой кишки. В контрольной группе значительной динамики не отмечалось, напротив заболевание характеризовалось длительными сроками эпителизации язв до 30 дней, поздними сроками наступления ремиссии и носило затяжной рецидивирующий характер.

Заключение. Таким образом, предложенный комплекс реабилитационных мероприятий существенно снижает выраженность нарушений, развившихся после проведенного лучевого лечения, способствует более эффективному процессу восстановления тканей, купированию клинических проявлений по сравнению с традиционными терапевтическими методами, тем самым улучшая качество жизни больных.

Выбор программы стереотаксической радиохирургии (SRS) при лечении интракраниальных опухолей

П. Г. Сакун, М. А. Гусарева, М. А. Командиров, В. И. Вошедский
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Ростов-на-Дону

e-mail: Vvoshed@mail.ru

Цель. Анализ опыта применения различных способов доставки дозы к интракраниальным опухолям при проведении стереотаксической радиохирургии (SRS).

Материалы и методы. Стереотаксическая радиохирургия (SRS) проводится на линейном ускорителе Varian NovalisTx, оборудованном многолепестковым коллиматором HD 120™ MLC, под контролем системы позиционирования ExacTrac фирмы BrainLab. Фиксация осуществляется с помощью специализированных термопластичных масок для радиохирургии фирмы BrainLab. Топометрическая компьютерная томография производится на компьютерном томографе Siemens Somatom Definition AS. Планирование лучевой терапии происходит с использованием программы iPlan RT Image (BrainLab) и External Beam Planning (Varian).

С сентября 2016 г. по методике стереотаксической радиохирургии (SRS) пролечено 33 пациента, из них в 13 случаях (39%) доставка дозы производилась в ротационном режиме, в 19 (61%), соответственно, – в статическом. Методика с использованием статических полей с модуляцией интенсивности (IMRT) преимущественно использовалась при облучении очагов сложной несимметричной формы, находящихся на расстоянии до 7 мм от критических органов. При этом объем облучаемой области варьировался от 0,7 до 7,5 см³.

Результаты. В случаях, когда очаг имел симметричную сферическую или эллипсоидную форму и располагался на расстоянии >10 мм от критических органов, предпочтение отдавалось использованию динамических ротаций. При этом вариативность объемов мишеней имеет тот же порядок, что и при облучении в статическом режиме (0,5–7 см³). На данный момент какого-либо достоверного различия между тем или иным режимом в покрытии мишени не выявлено. Как при использовании динамических ротаций, так и при статических IMRT полей индекс покрытия мишеней был порядка 0,98.

Заключение. Таким образом, наиболее значимыми факторами при выборе программы стереотаксической радиохирургии являются сложность геометрической формы очага и его расположенность по отношению к критическим органам. При этом сложность геометрии мишени имела большее значение, так как, очаг сферической или эллипсоидной формы позволяет использовать методику динамических ротаций и тем самым снизить интегральную дозную нагрузку на область, в которой она располагается. Объем же мишени такого влияния на выбор способа доставки дозы не оказал.

Собственный опыт повторной системной лучевой терапии стронцием-89 хлорид при костных метастазах рака злокачественных новообразований

А. В. Важенин, Е. Б. Васильева, Т. М. Гелиашвили, О. В. Берсенева
Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: v_kat@rambler.ru

Цель. Изучить эффективность и безопасность повторного введения Sr-89 при лечении костных метастазов при раке различных локализаций.

Материалы и методы. Всего радионуклидная терапия (РНТ) Sr-89 с 2011 по 2016 г. в ГБУЗ «ЧОКЦОияМ» проведена 227 больным. Повторная РНТ проведена у 25 (11%) больных. Из них 12 (48%) имели ЗНО предстательной железы, 10 (40%) больных – рак молочной железы, 3 (12%) – рак почки.

Все пациенты находились в удовлетворительном общем статусе: 17 (68%) больных – ECOG 1, у 8 (32%) – ECOG 2. Выраженность болевого синдрома у 13 (52%) пациентов составляла 1 балл по шкале вербальных оценок (ШВО), у 10 (40%) – 2 балла, у 2 (8%) – 3 балла. Критериями отбора для повторного введения стронция являлись: положительный противоболевой ответ на предшествующий курс Sr-89, отсутствие серьезных токсических реакций после предшествующего курса Sr-89, хронический болевой синдром, множественные костные очаги (более 1), визуализация костных очагов при скинтиграфии с Tc-99m, стабилизация внекостных метастазов, ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 месяцев.

Результаты. Интервал между курсами составил от 5,3 месяцев до 3 лет. Средняя продолжительность интервала – 8,7 месяцев. У 8 (32%) пациентов зарегистрирован полный ответ (полное купирование болевого синдрома). У 11 (44%) больных – частичный ответ. У 6 (24%) пациентов не было ответа на введение Sr-89. Тяжелых нежелательных реакций зарегистрировано не было. Продолжительность эффекта после повторной радионуклидной терапии составила от 3 до 15 месяцев, в среднем 5,8 месяцев.

Заключение. Повторная РНТ Sr-89 хлорид является эффективным методом терапии хронического болевого синдрома у больных с костными метастазами. При достижении положительного эффекта возможно проведение нескольких курсов терапии. Повторная РНТ Sr-89 не вызывает тяжелых токсических реакций.

Роль неоадьювантной химиолучевой терапии в лечении рака прямой кишки

И.Л. Киселев, Н.Н. Попкова, Д.А. Пшеничникова, О.С. Бордунова

Место работы: ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», Курск

e-mail: dianapshen@yandex.ru

Цель. Изучить роль неоадьювантной химиолучевой терапии при лечении рака прямой кишки.

Материалы и методы. Данная работа основана на анализе лечения 150 больных в период с 2016 по 2017 г. У всех пациентов имелись первично неоперабельные формы рака ампулярного отдела прямой кишки II–III стадии (T3–T4N0–1M0). Все пациентам на этапе дообследования проводилось МРТ малого таза для первичного стадирования опухоли и оценки распространенности опухолевого процесса. Учитывались понятия: MRF/- (вовлечение мезоректальной фасции), CRM/- (состояние циркулярного края резекции), EMVI/- (инвазия экстрамулярных сосудов), расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного сфинктера анального канала, размер и протяженность опухоли.

У всех пациентов медиана протяженности опухоли составляла 8 см, медиана расстояния нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера – 6 см; отмечалось вовлечение мезоректальной фасции и циркулярного края резекции (MRF, CRM, EMVI). На первом этапе лечения всем пациентам проводилась химиолучевая терапия. Лучевая терапия проводилась до СД 50 Гр на фоне введения 5-фторурацила в дозе 225 мг/м² в дни облучения. В первой группе (55 пациентов) получали 2 D конвенциональную лучевую терапию на аппарате Theratron Equinox; во второй группе (70 пациентов) получали 3 D конформную лучевую терапию на аппарате линейный ускоритель Elekta Synergy; в третьей группе (25 пациентов) получали лучевую терапию в режиме

IMRT на аппарате линейный ускоритель Elekta Synergy. Лучевая токсичность оценивалась по шкале RTOG/EORTC. Через 6–8 недель после окончания неадьювантного лечения всем пациентам выполнено МРТ малого таза с целью оценки динамики и решения вопроса об оперативном лечении. Гистологическая оценка ответа опухоли на химиолучевую терапию проводилась согласно классификации А.М. Mandard et al.

Результаты. 1-я группа: протяженность опухоли уменьшилась в среднем на 40%; расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера увеличилось в среднем на 30%; MRF-, CRM-, EMVI-. Ранняя лучевая токсичность: лучевой эпидермит Grade I – у 50 пациентов (90,1%), Grade II – у 5 пациентов (9,1%); лучевой ректит Grade I – у 5 пациентов (9,1%); лучевой энтерит Grade I – у 2 пациентов (3,6%); у 1 пациента – лучевой цистит Grade I (1,8%); лейкопения Grade I – у 9 пациентов (16,3%), Grade II – у 1 пациента (1,8%). Лучевой патоморфоз I степени составлял 3,6%; II степени – 63,6%; III степени – 27,4%; IV степени – 5,4%; 2-я группа: протяженность опухоли уменьшилась в среднем на 54%; расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера увеличилось в среднем на 30%; MRF-, CRM-, EMVI-. Ранняя лучевая токсичность: лучевой эпидермит Grade I – у 60 пациентов (85%); лучевой ректит Grade I – у 5 пациентов (7%); лучевой энтерит Grade I – у 3 пациентов (4%); лейкопения Grade I – у 8 пациентов (11%). Лучевой патоморфоз I степени составлял 14%; II степени – 60%; III степени – 19%; IV степени – 7%; 3-я группа: протяженность опухоли уменьшилась в среднем на 60%; расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера увеличилось в среднем на 33%; MRF-, CRM-, EMVI-. Ранняя лучевая токсичность: лучевой эпидермит Grade I – у 8 пациентов (32%); лучевой ректит Grade I – у 1 пациента (4%); лучевой энтерит Grade I – у 1 пациента (4%); лейкопения Grade I – у 1 пациента (4%). Лучевой патоморфоз I степени составлял 32%; II степени – 48%; III степени – 20%.

Заключение. У всех пациентов по данным МРТ отмечалось уменьшение протяженности опухоли, увеличение расстояния от наружного анального сфинктера от циркулярного края резекции (MRF-, CRM-, EMVI-). Лучевая токсичность наиболее выражена была в первой группе пациентов (Grade I, II), наименее выражена во 2-й и 3-й группах (Grade I). Во 2-й и 3-й группах преобладал лучевой патоморфоз I, II степени, в 1-й группе – II, III степени. Однако ввиду малочисленности 3-й группы достоверных различий между 2-й и 3-й группами не было зафиксировано, что требует продолжения исследования.

Эффективность и безопасность стереотаксической радиотерапии метастазов в печени у уже подвергнутых данному методу больных

А.В. Назаренко¹, С.И. Ткачев¹, С.В. Медведев², С.Б. Алиева¹, В.В. Глебовская¹, Д.С. Романов¹, Д.И. Федосеев¹

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: romanovronc@gmail.com

Цель. определить эффективность и переносимость повторного выполнения стереотаксической радиотерапии (СРТ) метастазов в печени, выполненной по поводу ранее не подвергавшихся ей очагов.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов, из которых четверым (двоим больным колоректальным раком, одной – аденокарциномой желудка, одной – раком молочной железы) СРТ выполнялась дважды, а одной пациентке (больной гранулезоклеточной опухолью яичников) – 4 раза. Интервал между курсами СРТ у пациентов составил 2, 5, 21 и 29 месяцев, у последней пациентки между последовательными курсами СРТ – 16, 29 и 13 месяцев. У 4 пациентов с двумя курсами СРТ в первый раз воздействию были подвергнуты суммарно 7 отдельных метастазов, во второй раз – 5 очагов. У пациентки с 4 курсами СРТ были последовательно облучены 2, 1, 1 и 3 (в составе конгломерата) метастаза. У этой пациентки все курсы СРТ были проведены с разовой (РОД) и суммарной (СОД) очаговыми дозами 10 и 30 Гр соответственно; у двоих – 15 и 45 Гр дважды, у одного – 12 и 36 Гр, еще у одной в первый раз РОД и СОД составили 15 и 45 Гр, а во второй – 12 и 36 Гр соответственно. Это было связано с тем, что метастаз, подвергнутый второму курсу СРТ, увеличившись в размерах после трансартериальной химиоэмболизации, частично распространился на область печени, подвергнутую первому курсу СРТ.

Результаты. Один из пациентов умер от системного прогрессирования болезни через 7 и 5 месяцев после первого и второго курсов СРТ соответственно с признаками частичной регрессии подвергнутых СРТ метастазов. Остальные пациенты живы и наблюдаются в течение 67 и 62 месяцев (с полным эффектом), 53 и 32 месяцев (с полным эффектом), 35 и 6 месяцев (метастазы, подвергнутые первому курсу СРТ, не определяются; подвергнутый второму – частично регрессировал) после первого и второго курсов СРТ соответственно. Больная с 4 курсами СРТ в анамнезе наблюдается в течение 59, 43 (оба – с полным эффектом), 14 (частичная регрессия) и 1 (эффект не оценен) месяцев. У пациентки, наблюдающейся более 5 лет, после второго курса СРТ развилось обострение холецистита, потребовавшее выполнения холецистэктомии; у больной с 4 курсами лечения после второго развилась язва желудка, не связанная, однако, с повторным характером воздействия – ее развитие было обусловлено тесным прилеганием подвергнутого воздействию метастаза к стенке желудка и, возможно, многолетним проведением химиотерапии капецитабином. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не было зафиксировано снижение функции печени после первого и повторного курсов СРТ.

Заключение. Несмотря на малое число пациентов, большие сроки наблюдения (44,2 месяца в среднем после первого курса и 29,6 – после второго) позволяют сделать предварительный вывод об эффективности и приемлемой токсичности повторных курсов СРТ, выполняемых по поводу не подвергнутых ей ранее очагов в печени. Допустимые сроки между курсами и количество метастазов, подвергаемых локальному воздействию, оптимальные режимы фракционирования дозы подлежат дальнейшему изучению в рамках клинических исследований.

Отдаленные результаты химиолучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения у пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки

Л.Б. Пархоменко, Н.И. Крутилина

Место работы: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
e-mail: l_vashkevich@tut.by

Цель. Повысить эффективность химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным раком полости рта, языка и глотки с помощью лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом.

Материалы и методы. В исследование включено 280 мужчин с диагнозом плоскоклеточного рака полости рта, языка, ротоглотки и гортаноглотки III и IVA, B стадии, получивших химиолучевую терапию в 2009–2013 гг. Пациенты рандомизированы на две группы, полностью сопоставимые по возрасту, стадии и другим параметрам. В основной группе применялась лучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом в течение 5 недель. В контрольной группе в течение 7 недель использовалась конвенциональная лучевая терапия.

Результаты. Статистически значимые различия ($p < 0,001$) с лучшими показателями выживаемости были получены в группе с использованием разработанного нетрадиционного режима фракционирования дозы излучения. Одно-, трех- и пятилетняя общая выживаемость составили соответственно в основной группе 84,9% (SE 3), 63,7% (SE 4) и 46,2% (SE 5), в контрольной группе – 61,7% (SE 4), 30% (SE 4) и 20,9% (SE 4) соответственно. Медиана наблюдений в контрольной и основной группе соответствовала 57 и 56 месяцам, а медиана выживаемости – 16 и 53 месяца. При изучении канцер-специфической выживаемости одно-, трех- и пятилетние показатели в основной группе соответствовали 91% (SE 3), 72% (SE 4) и 59% (SE 5), в контрольной группе соответственно 63% (SE 4), 31% (SE 4) и 23,5% (SE 4). Медиана канцер-специфической выживаемости равнялась 17 месяцам в группе контроль и 76 месяцам у пациентов основной группы. Рассчитанные показатели одно-, трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости в основной группе были равны 93,4% (SE 2) и 77,6% (SE 4) и 58,2% (SE 6), в контрольной группе – 51,6% (SE 6), 26,2% (SE 6) и 21,9% (SE 6) соответственно. Кумулятивная инцидентность (5 лет) смерти от основного заболевания статистически значимо ниже в основной группе – 41,16% (SE 0,20), по сравнению с контрольной группой – 74,55% (SE 0,14). Кумулятивная инцидентность смерти от второго рака и других болезней сопоставимы в группах.

Заключение. Лучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом улучшает отдаленные результаты химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки.

Использование MRCAT в предлучевой подготовке у онкологических больных

И. П. Мошуров, Н. А. Знаткова, М. В. Овечкина, Н. В. Коротких, А. В. Цурикова, Н. В. Рябошлык, Ю. С. Квашнина, Е. В. Грачева
Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: marinaviktorovna.ovechkina@mail.ru

Цель. В настоящее время использование новой цифровой технологии MRCAT (MR for Calculating Attenuation) в программном обеспечении МРТ, позволяет исключить КТ из процесса предлучевой подготовки пациентов. Целью нашего исследования было продемонстрировать возможность применения MRCAT в планировании лучевой терапии у больных

с опухолями органов малого таза. Задачей МРТ является четкая визуализация опухоли (GTV, CTV) и критических структур. КТ направлено на определение контуров анатомических структур и построения изображения с учетом единиц Хаунсфилда (HU) для расчета дозы.

Успешное планирование лучевой терапии обеспечивается хорошим соотношением между МРТ и КТ, что достигается идентичным положением пациента на аппаратах МРТ, КТ и минимальным временным промежутком между сканированиями. Между тем, современная цифровая технология MRCAT – выполнение МРТ сканирования с построением псевдокомпьютерных изображений позволяет исключить КТ из предлучевой подготовки. MRCAT – это путь использования одной модальности для планирования терапии с учетом мягкотканой контрастности МРТ и электронной плотности тканей при КТ.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере исследования проводились на аппаратах PKT Brillians Big Bore и MPT Ingenia 1,5T MR-RT для поддержки и планирования лучевой терапии. Для получения доказательной базы пациентам проведено сравнение разработанного нами стандартного протокола совмещения данных КТ и МРТ с использованием МР-совместимого иммобилизационного оборудования, плоской деки стола, системы наружных лазерных центраторов с новой цифровой технологией MRCAT в топометрической подготовке у больных с опухолями малого таза. При выполнении MRCAT технологии получение изображений проходит параллельно процессу сканирования и не требует дополнительного времени на обработку данных с последующим экспортом в систему планирования терапии в формате DICOM-КТ. Изображения передавались на станцию оконтуривания, где производилось определение объемов мишени и критических органов по МРТ сканам.

Результаты. Проведен сравнительный анализ физико-дозиметрического планирования лучевой терапии у 48 онкологических больных с опухолями органов малого таза (45 пациентов с раком предстательной железы, 3 пациентки с раком шейки матки). Покрытие PTV: 100%D – 90%V при КТ сканировании с последующим совмещением с МРТ и 100%D – 92%V при проведении MRCAT. Покрытие CTV: 100%D – 94%V и 100%D – 96%V соответственно. Нагрузка на rectum составила V50=50% в первом случае и V50=46% во втором. Планы пациентов рассчитанные по КТ и МРТ и MRCAT не имели значимых различий в виде недостаточного или избыточного облучения заданных объемов. Локальный максимум дозы в облучаемом объеме составил 100%D=1,5%V при КТ топографии и 100%D=1,3%V при использовании MRCAT в предлучевой подготовке. Дополнение компьютерной топографии данными магнитно-резонансной томографии позволило точнее визуализировать зону поражения и субклинического распространения опухолевого процесса. При проведении высокотехнологичного лучевого лечения улучшение визуализации позволило уменьшить объемы облучения, в том числе с уменьшением лучевой нагрузки на критические структуры. При анализе физико-дозиметрических расчетов лечения одних и тех же пациентов, выполненных по результатам совмещения КТ с МРТ и MRCAT, не выявлено значимой разницы по основным критериям физико-дозиметрического планирования: времени облучения, гистограмме доза-объем по мишени и критическим структурам.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности и целесообразности внедрения MRCAT в клиническую практику предлучевой подготовки онкологических больных, что, в свою очередь, позволит снизить лучевую нагрузку на пациента, минимизировать процент технических ошибок

в процессе топографии путем исключения переключивания пациента на другой стол, отсутствия временного промежутка между сканированиями, уменьшить нагрузку на КТ-аппараты и сократить объем работы врача.

Брахитерапия как элемент повышения клинической эффективности химиолучевого лечения больных раком дна слизистой полости рта

Н.А. Знаткова, И.П. Мошуров, Н.В. Коротких, А.В. Цурикова, М.В. Овечкина, Д.Ю. Каменев, И.Н. Куликова, Л.С. Мещерякова, К.Н. Коротких, С.С. Самодуров

Место работы: БОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж; БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: kornat78@mail.ru

Цель. Заболеваемость раком орофарингеальной зоны в мире составляет 1,1%, в РФ – 5,5%. При этом местнораспространенный опухолевый процесс диагностируется у 61,6% больных. При этом 5-летняя выживаемость при III стадии составляет 33–52%, при IV стадии – 5–10% (при комплексном лечении). Одногодичная летальность – 35%, т.е. каждый третий пациент с впервые установленным диагнозом погибает в течение 1 года. Плоскоклеточный рак дна слизистой полости рта при локальном распространении является показанием к брахитерапии, обеспечивающей высокий уровень локального контроля опухоли, который достигается путем правильного отбора пациентов, тщательной имплантации источника и планирования лечения на основе трехмерных изображений. Преимуществами HDR-брахитерапии является ее суперконформность, возможность гипофракционирования, а также ускоренного курса лечения. Цель. Повышение эффективности химиолучевого лечения больных раком дна слизистой полости рта.

Материалы и методы. В исследование было включено 14 больных раком слизистой дна полости рта. По стадиям заболевания пациенты распределялись следующим образом: у 4 (28,5%) была установлена I стадия, у 8 (57%) больных была установлена II стадия и у 2 (14,5%) – III стадия заболевания. Всем больным проведено сочетанное химиолучевое лечение. После 1-го этапа химиолучевого лечения, включающего 3 курса внутриаортальной химиотерапии по схеме PF с интервалом 21 день, конформной ДЛТ методом VMAT на область первичной опухоли и пути регионарного метастазирования СОД 50 Гр, в соответствии с международными рекомендациями. В случае регресса первичной опухоли более 50–70% проводился 2-й этап лечения – высокодозная брахитерапия. Во время хирургического вмешательства гибкие аппликаторы размещались в остаточную опухоль слизистой дна полости рта, и при этом расстояние между аппликаторами составляло 1,0–1,2 см, и располагались параллельно и равноудаленно.

Далее выполнялась компьютерная топометрия с гибкими аппликаторами. Оконтуривание на компьютерных срезах целевого объема, критических органов и тканей. Планирование и расчет дозы основывался на 3D-изображениях. Параметры, используемые для расчета дозы: отношение $\alpha/\beta = 10$ Гр для опухоли и 3 Гр для поздних осложнений в окружающих тканях. Предписанной дозой являлась минимальная доза, полученная CTV ($D_{90} \geq 100$, $V_{100} > 90\%$). Неоднородности доз должны быть минимизированы, следуя общим правилам парижской системы, с дополнительной оптимизацией геометрическим и графическим методами. В результате

V150% (объем опухоли, покрытый дозой 150% от предписанной) составлял не более 35%. Разовая доза на целевой очаг составляла РОД 3Гр/за фракцию, 2 раза в день, с интервалом 6 часов СОД 21 Гр, 7 фракций. От сочетанной лучевой терапии пациенты получали: конформная дистанционная лучевая терапия (VMAT) СОД зоны регионарного метастазирования 60 Гр, СОД слизистой полости рта 50 Гр; от высокодозной брахитерапии СОД 21 Гр, BED 10,0 = 77 Гр.

Результаты. Медиана наблюдения составила 9–24 месяцев. Общая выживаемость равна 94%, безрецидивная выживаемость – 87,3%, $p \leq 0,05$. Поздних лучевых осложнений в данной группе больных не зафиксировано.

Заключение. Высокодозная брахитерапия играет успешную роль в мультидисциплинарном органосохраняющем лечении рака слизистой полости рта. Брахитерапия эффективна в качестве «буста» в дополнении к ДЛТ в качестве метода местной эскалации дозы, позволяющая сконцентрировать максимальную дозу именно в остаточной опухоли, избегая переоблучения здоровых тканей.

Возможности преодоления радиорезистентности плоскоклеточного рака шейки матки

Н.В. Коротких², И.П. Мошуров², А.А. Климович³, Д.А. Атякин³, И.Н. Куликова¹, Д.Ю. Каменев¹, Л.С. Мецеракова¹

Место работы: ¹БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж; ²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; ³НИИ экспериментальной биологии и медицины, кафедра онкологии и специализированных хирургических болезней ИДПО, Воронеж

e-mail: kornat78@mail.ru

Цель. Лучевая терапия вызывает гибель опухолевых клеток и стимуляцию противоопухолевого иммунитета, который усиливает контроль над ростом опухоли. Блокада лиганда к рецептору запрограммированной клеточной смерти Т-лимфоцитов (PD-L1), может повысить эффекторную функцию Т-клеток. Синтез PD-L1 усиливается в микроокружении опухоли после ЛТ. Блокада PD-L1 моноклональными антителами повышает эффективность ЛТ за счет снижения апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов. В ряде исследований было показано, что лучевая терапия в сочетании с агонистом TLR9 способна снижать радиорезистентность опухоли. При этом увеличивалось количество клеток в наиболее чувствительной фазе клеточного цикла G2/M, и подавлялась экспрессия лиганда к рецептору клеточной смерти PD-L1 путем ингибирования его синтеза через сигнальный путь NF-κB.

В частности, в исследовании Li Yan и др. на клетках *in vitro* радиорезистентного немелкоклеточного рака легкого было продемонстрировано, что под влиянием агонистов TLR9 на фоне облучения дозой в 10 Гр происходит блокада клеточного цикла. При этом количество клеток в фазе G2/M увеличивается по сравнению с контрольной группой в 2 раза через 24 часа и в 1,7 раза через 48 часов. Мы предположили, что стимуляция агонистом Толл-подобного рецептора 9 (TLR9) клеток врожденного иммунного ответа, улучшит противоопухолевую эффективность ЛТ, активируя клетки врожденного иммунного ответа и мобилизацию опухоле-специфических Т-лимфоцитов в микроокружение опухоли. Цель – изучить иммунные механизмы развития радиорезистентности плоскоклеточного РШМ при проведении радикального курса химиолучевого лечения. Изучить влияние

агониста TLR9 (на модели препарата Деринат), на радиорезистентность опухоли. Мы предположили, что агонист TLR9 в сочетании с ЛТ может обладать лучшей противоопухолевой активностью и модулировать экспрессию PD-L1 клетками опухоли.

Материалы и методы. В исследование включено 35 больных плоскоклеточным раком РШМ IIB–IVB. Всем больным проведено сочетанное химиолучевое лечение: дистанционная лучевая терапия на опухоль шейки матки и область регионарного метастазирования, с последующей брахитерапией (на остаточную опухоль шейки матки). СОД рп (PTV1) зоны регионарного метастазирования 45 Гр, на опухоль шейки СОД рп (PTV2) 85 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м². На протяжении всего курса лучевой терапии больные получали агонист Толл-подобного рецептора 9 – препарат Деринат 15 мг/мл – 5,0 внутримышечно № 10 с интервалом в 10 дней. В перерыве между в/м введением – Деринат 15 мг/мл, во влагалище к шейке матки перед сеансом брахитерапии ставился тампон с раствором Дерината 0,25% для местного и наружного применения № 10. У пациенток производилась биопсия опухоли до начала лечения и перед началом внутримышечной лучевой терапии и после всего курса лечения. Проведены иммуногистохимические исследования биопсийного материала для определения экспрессии TLR9 в тканях опухоли под влиянием агониста Толл-подобного рецептора 9 (Деринат 15 мг/мл раствор для внутримышечного введения) и уровня синтеза тканями опухоли лиганда PD-L1 к рецептору клеточной смерти Т-лимфоцитов PD-1.

Результаты. Агонист Толл-подобного рецептора 9 (TLR9) (Деринат) снижает резистентность опухоли к лучевой терапии путем уменьшения экспрессии ею PD-L1. Наши результаты показали, что сочетанное применение лучевой терапии и агониста TLR9 (Деринат) приводит к снижению экспрессии PD-L1 в клетках РШМ, по сравнению с исходным ее уровнем в группе монотерапии ионизирующим излучением. Этот клинический и иммуногистохимический феномен может зависеть от ингибирования внутриклеточного каскадного пути TLR9 – MyD88 – NF-κB с помощью сигнального белка p65. Было получено, что лучевая терапия и антитела к PD-L1 синергически уменьшают местное накопление инфильтрирующих опухоль миелоидных супрессорных клеток, которые подавляют Т-лимфоциты и изменяют иммунное микроокружение опухоли.

Заключение. Это исследование дало предварительные данные об одном из иммунных путей в механизме снижения радиорезистентности опухоли, при ЛТ в сочетании с агонистом TLR9, связанном с подавлением экспрессии PD-L1. Дальнейшие исследования в этом направлении должны уточнить роль иммунотерапии в лечении РШМ.

Близкофокусная рентгенотерапия при лечении злокачественных новообразований кожи в «БУЗ ВО ВОКОД»

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, А.В. Цурикова, Н.В. Рябошлык, О.В. Гончарова, Г.Н. Соболев, С.А. Стикина, С.В. Баркалова, Е.В. Грачева, В.В. Васильева

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: anastasiyacurikova@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность близкофокусной рентгенотерапии при лечении злокачественных новообразований кожи.

Материалы и методы. С 2013 по 2017 г. в БУЗ ВО ВОКОД проведена близкофокусная рентгенотерапия 3645 пациентам со злокачественными новообразованиями кожи лица и волосистой части головы. Всем пациентам перед началом лечения была проведена морфологическая верификация опухолевого процесса. Базально-клеточный рак выявлен у 3054 (83,8%), плоскоклеточный рак – у 487 (13,3%) и метатипический рак – у 104 (2,9%) пациентов. Близкофокусная рентгенотерапия проводилась на аппарате X-Strahl 150. Поглощенная доза рассчитывалась в соответствии с модифицированной и дополненной моделью ВДФ для короткодистанционной рентгенотерапии в дозо-эквивалентных режимах. Лучевую терапию пациенты со злокачественными новообразованиями кожи лица и волосистой части головы получали амбулаторно, 5 дней в неделю, в течение 12–13 дней, РОД 4,4–6 Гр, СОД варьировала от 52,8 до 72 Гр. Объем облучения включал опухоль кожи с отступом от 0,5 до 1,0 см в зависимости от морфологии опухоли. При оценке ранних лучевых реакций использовалась шкала EORTC/RTOG.

Результаты. Проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения злокачественных новообразований кожи на аппарате близкофокусной рентгенотерапии X-Strahl 150. Полная регрессия опухоли после проведенного лечения достигнута у всех 3645 пациентов (100%). На момент окончания лечения у 2273 пациентов (62,3%) в зоне облучения имелась лучевая реакция 1-й степени, у 1372 пациентов (37,7%) – лучевая реакция 2-й степени, лучевых реакций 3–4-й степени не выявлено. Через 2 месяца после окончания курса близкофокусной рентгенотерапии у 3317 пациентов (91%) область облучения не отличалась от окружающих здоровых кожных покровов, у 328 (9%) в зоне облучения незначительно выражены гипопигментация кожи и телеангиоэктазии. За период наблюдения с 2013 по 2017 г. 3462 (95%) пациентов – без признаков рецидива, у 183 пациентов (5%) был выявлен рецидив опухоли в срок от 1 до 3 лет. Среди пациентов с рецидивом распределение по морфологическому типу опухолей было следующим: базально-клеточный рак – у 14 (7,7%), плоскоклеточный рак – у 118 (64,5%) и метатипический рак – у 51 (7,7%) пациентов.

Заключение. Близкофокусная рентгенотерапия это неинвазивный, эффективный, высокоэстетичный и безопасный метод лечения злокачественных новообразований кожи лица и волосистой части головы, позволяющий сохранить индивидуальный рельеф лица и функциональность.

Селективная внутриартериальная химиоинфузия в комплексном лечении рака ротоглотки

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, М.С. Ольшанский, С.А. Стикина, А.В. Цурикова

Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: msolshansky2010@yandex.ru

Цель. Провести сравнительный анализ результатов лечения больных с неоперабельным местнораспространенным раком ротоглотки с использованием новой индивидуализированной методики локорегионарной химиотерапии обычной химиотерапии с внутривенным путем введения в комплексном химиолучевом лечении.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов с местнораспространенным раком ротоглотки без отдаленных метастазов. В I группу вошли 35 пациентов: с III стадией – 18 (51,4%) пациентов, с IVa – 17 (48,6%) пациентов. Схема лечения включала 3–4 курса селективной внутриартериальной химиоинфузии (СВАХ) цисплатина 90 мг/м² в доминантную артерию, кровоснабжающую опухоль. У каждого пациента определяли индивидуальную скорость кровотока в целевом сосуде и химиоинфузию проводили с данной скоростью в течение 35–50 минут. Далее внутриаартериально вводили 5-фторурацил 750 мг/м² в течение 45–60 минут. В завершение процедуры в опухолевые сосуды вводился концентрат цисплатина 10 мг. Параллельно с курсами СВАХ проводили 3-D конформную лучевую терапию фракциями 2 Гр, 5 дней в неделю до СОД 68–70 Гр. Во II группу (контрольную) вошли 40 пациентов: с III стадией – 22 (55%), с IVa – 18 (45%) пациентов. Для адекватности сравнения результатов между группами во II группе использовали схему химиотерапии PF: цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день и 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждый 1–4-й дни. Лучевая терапия проводилась в режиме, аналогичном I группе, указанном выше.

Результаты. Всего пациентам I группы проведено 122 эндovasкулярных вмешательства. Технический успех составил 100%. Никаких осложнений при использовании нашей методики не было отмечено. Медиана наблюдения составила 25±2,3 месяцев. Частота общих ответов составила 100% у всех 35 пациентов I группы, и 70% (28 пациентов) – во II группе (p<0,01). Не выявлено статистически достоверных различий в частоте нежелательных явлений при проведении СВАХ по сравнению со стандартной внутривенной химиотерапией. Общая однолетняя выживаемость пациентов I группы составила 85,7% (30 пациентов), против 75% (30 пациентов) во II группе (p<0,01). Двухлетняя выживаемость при использовании СВАХ в I группе составила 82,9% (29 пациентов), против 50% (20 пациентов) во II группе (p<0,01).

Заключение. Включение в план химиолучевого лечения индивидуализированной селективной внутриартериальной инфузии химиопрепарата позволяет достигнуть более высоких показателей одно и двухлетней выживаемости больных с местнораспространенным раком ротоглотки, чем химиотерапия по схеме PF с внутривенным путем введения химиопрепарата.

Оценка результатов неоадьювантной терапии у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки

Е.А. Ишкова¹, И.Н. Василенко¹, Р.В. Коньков¹, В.Б. Каушанский¹, Ю.М. Макарова¹, Н.Г. Бахмутский², А.Н. Уланов¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

e-mail: ishkova73@mail.ru

Цель. Оценка раннего ответа на неоадьювантную химиолучевую и лучевую терапию у больных местнораспространенным раком прямой кишки по данным патолого-анатомического исследования удаленных тканей.

Материалы и методы. Материалом исследования послужило ретроспективное изучение послеоперационного материала 118 пациентов с местно-распространенными формами рака прямой кишки (T2–T4, N0–2, нижеампулярный отдел), получивших неоадьювантную терапию и оператив-

ное лечение в ГБУЗ КОД №1. Средний возраст пациентов составили 63 года, с преобладанием женщин (53,4%). Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy с применением методов 3D конформной ЛТ энергиями 6 и 10 МэВ, стандартной бокс-методикой или IMRT при необходимости. СОД составила 44–50 Гр. Для выбора режима фракционирования использовалась линейно-квадратичная модель. Химиотерапия проводилась режимами с использованием фторпиримидинов. Запланированное хирургическое лечение у всех пациентов было выполнено в полном объеме. Оценка ответа опухоли на проведенное лечение проводили по данным патологоанатомического исследования опухоли, удаленной во время операции.

Результаты. Неoadъювантная химиолучевая терапия проведена у 68 пациентов (57,6%) пациентов, остальным 50 (42,4%) – только предоперационная лучевая терапия с учетом противопоказаний по сопутствующей патологии. После неoadъювантной химиолучевой терапии патоморфоз 1–2 степени наблюдался у пациентов в 30,8%, 3–4 степени – в 43,8%. Полный эффект с отсутствием опухолевых клеток в удаленном препарате достигнут у больных из этой группы в 7,9%. Ответ на неoadъювантную химиолучевую терапию отсутствовал в операционном материале у пациентов в 7,35%. В группе больных, где использовали только предоперационную лучевую терапию, патоморфоз 1–2 степени выявлен в 40%, 3–4 степени – в 43% соответственно. Полный регресс опухоли выявлен в 7% наблюдений и отсутствие ответа – в 10%. Побочные реакции, представленные гематологической токсичностью, наблюдались у 30% пациентов из 1-й группы и у 25% – из 2-й.

Заключение. Неoadъювантная химиолучевая терапия является методом выбора при лечении местнораспространенного рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Полученные результаты коррелируют с клиническими показателями эффективности лечения. Вопрос о расширении показаний для химиолучевой терапии требует дальнейшего обсуждения.

Симультанный интегрированный буст в неoadъювантном лечении местнораспространенного рака прямой кишки – первый опыт в «БУЗ ВО ВОКОД»

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, А.В. Цурикова, Д.А. Головкин, И.А. Зайцева, Л.С. Юрьев, М.В. Овечкина, С.А. Ткачев, Д.В. Белокрытцев

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: anastasiyacurikova@yandex.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты неoadъювантного химиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки с использованием методики симультанного интегрированного буста.

Материалы и методы. С 2017 по 2018 г. в рамках комплексного лечения в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере проведено химиолучевое лечение 25 пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки с включением в программу фторпиримидинов. Всем пациентам выполнена комплексная предлучевая подготовка по разработанному нами стандартному протоколу совмещения данных КТ и МРТ с использованием МР-совместимого иммобилизационного оборудования, плоской деки стола и системы лазерных центраторов. Больным проведена объемно-модулированная лучевая терапия на линейном уско-

рителе Elekta Agility фотонами 6 МэВ. В планируемый объем облучения РТВ47,5 (РОД 1,9 Гр, СОД 47,5 Гр) входили зоны регионарного метастазирования с включенной зоной интегрированного буста – РТВ 52,5 (РОД 2,1 Гр, СОД 52,5 Гр) – первичной опухоли с зоной субклинического распространения. Непосредственные результаты лечения оценивались с помощью проведения ректоскопии и МРТ малого таза. Для оценки токсических эффектов использовалась шкала EORTC/RTOG.

Результаты. При оценке непосредственных результатов неoadъювантного химиолучевого лечения с применением методики симультанного интегрированного буста у всех 25 пациентов выявлена выраженная положительная динамика по опухолевой массе при контрольной ректоскопии. На контрольном МРТ – у 14 (56%) пациентов положительная динамика, у остальных 11 (44%) оценка динамики затруднена из-за развития отека тканей в зоне облучения. При оценке токсичности проведенного неoadъювантного лечения были отмечены следующие эффекты: острые лучевые реакции со стороны кожных покровов не превышали 1 степени, со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта лучевые реакции 1 степени наблюдались у 8 (32%) пациентов, 2 степени – у 17 (68%), со стороны мочеполовой системы ни у одного из 25 человек лучевые реакции не превысили токсичность 1 степени, гематологическая токсичность 1 степени отмечена у 10 (40%) больных, 2 степени – у 3 (12%). Оперативное лечение выполнено через 6–8 недель. Проанализированы данные патолого-гистологического материала. Патоморфоз 4 степени выявлен у 1 пациента (4%), 3 степени – у 2 (8%), 2 степени – у 4 (16%), 1 степени – у 12 пациентов (48%).

Заключение. Симультанный интегрированный буст в составе неoadъювантного химиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки представляет собой современную и эффективную методику лучевой терапии, при которой оптимизируются объемы облучения, уменьшаются сроки и токсичность проводимого лечения.

Конвенциональная и конформная лучевая терапия немелкоклеточного рака легких

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, Н.В. Рябошлык, Т.Ю. Старостина, А.В. Цурикова

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: rnv.natali@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и переносимость конвенциональной и конформной лучевой терапии немелкоклеточного рака легких.

Материалы и методы. В исследование вошел 61 пациент, получивший лечение в БУЗ ВО «ВОКОД» в 2013–2014 гг. с морфологически верифицированным центральным немелкоклеточным раком легкого 3А стадии, 59 мужчин и 2 женщины в возрасте от 43 до 72 лет. В 38 случаях гистологическая картина соответствовала плоскоклеточному раку легкого, в 23 – аденокарциноме. Пациенты, в зависимости от метода лечения, были разделены на 2 группы, идентичные по стадии и морфологической верификации. Всем пациентам проводилось радикальное хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией с применением препаратов платины. Пациенты первой группы (n=29) получили конформную лучевую терапию на линейном ускорителе Elekta Synergy с применением индивидуальных термопластических масок методикой 3D конформной лучевой терапии, IMRT, VMAT.

Расчет плана лечения проводился в программе XIO, Monaso. Объемная визуализация мишени проводилась в системе XVI. Пациентам второй группы (n=32) лучевая терапия проводилась на гамматерапевтическом аппарате ТераТрон. Лечение в обеих группах осуществлялось традиционным фракционированием РОД 2,0 Гр, пять раз в неделю до СОД 50 Гр. Проведен анализ дозового распределения при конвенциональной и конформной лучевой терапии на мишень и органы риска (пищевод, легкие, сердце и спинной мозг). Проведена оценка лучевых реакций и лучевых повреждений (EORTC/RTOG и LENT/SOMA).

Результаты. Оценка результатов лечения проведена у 61 пациента (29 пациентов, получивших конформную лучевую терапию, и 32 пациента в группе конвенциональной лучевой терапии). Средняя доза на мишень в группах конформной и конвенциональной лучевой терапии составила 50,1 и 50,4 Гр соответственно. Средняя доза на критические органы в группе конвенциональной лучевой терапии: пищевод – 26,4 Гр, легкие – 16,6 Гр, сердце – 26,1 Гр, спинной мозг – 21,1 Гр; в группе конформной лучевой терапии: пищевод – 20,6 Гр, легкие – 13 Гр, сердце – 14,6 Гр, спинной мозг – 14,3 Гр. Лучевые реакции в виде острого пульмонита 3 степени отмечены у 3 (9,3%) пациентов, острого эзофагита 3 степени – у 1 (3,1%) пациента при проведении конвенциональной лучевой терапии. При проведении конформной лучевой терапии наблюдались только лучевые реакции в виде эзофагита и пульмонита 1–2 степени, купировавшиеся проведением симптоматического лечения. Средний срок наблюдения составил 3,5 года. Общая 3-летняя выживаемость составила в группе конвенциональной лучевой терапии 54,7%, конформной – 59,8%.

Заключение. Применение конформной лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легких позволяет подвести необходимую дозу облучения к мишени минимизируя нагрузку на критические органы, тем самым улучшая переносимость и эффективность лечения.

Результаты лечения больных в рамках частно-государственно партнерства со ЗНО на аппарате КиберНож в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, Ю.С. Квашина, Н.В. Коротких, Н.В. Рябошлык, А.В. Цурикова, Е.В. Грачева, А.Ю. ПANOVA, В.И. Замятина, С.М. Поварков

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж; ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, Воронеж

e-mail: juliadok@gmail.com

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов, получивших СТЛТ на системе «КиберНож» в рамках частно-государственного партнерства Воронежского Областного Клинического Онкологического Диспансера и Воронежского онкологического центра ООО «ММЦРДиЛОЗ».

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 204 медицинских карт пациентов, получивших лечение на аппарате КиберНож в период с 2013 по 2017 г. Из них 116 женщин, 88 мужчин в возрасте от 18 до 82 лет. Интра-

краниальная локализация метастатических очагов отмечена у 137 пациентов (80,1%), экстракраниальная локализация метастазов – у 34 пациентов, что составило (19,9%). В структуре пациентов с метастатическим процессом, направленных на СТЛТ, наиболее часто встречались пациенты с раком молочной железы – 57 (33,3%), раком легкого – 52 (30,4%), раком ЖКТ – 25 (14,6%). Остальные локализации составили 37 пациентов (21,6%). Из 33 первично направленных больных наиболее часто встречались опухоли головного мозга – 23 пациента (69,7%). Остальные локализации наблюдались у 10 пациентов (30,3%), среди которых встречались: рак предстательной железы, рак почки, саркома мягких тканей, MALT-лимфома орбиты.

При анализе локализаций метастатического поражения было выявлено, что основная доля пришлась на головной мозг – 137 случаев (80,1%), метастазы в печень составили 26 случаев (15,2%), метастазы в легкие – 6 случаев (3,5%), прочие локализации составили 1,2%. Большая часть пациентов (99 человек) имели множественный характер метастатического поражения, что составило 57,9%. Больных с единичными метастазами насчитывалось 72 человека (42,1%). Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным МРТ как патологическая ткань, накапливающая контраст. Объем опухоли варьировал от 0,01 до 117,16 см³.

Результаты. При анализе полученных результатов можно отметить, что локальная эффективность лечения достигнута у большей части пациентов – 182 человека (89,2%). Из них стабилизация процесса – у 65 человек (31,8%), частичный ответ опухоли зарегистрирован в 81 случае (39,7%), полная регрессия отмечена у 36 человек (17,6%), отрицательная динамика отмечена в 22 случаях (10,8%). В настоящее время из 204 человек, получивших лечение на системе КиберНож, живы 83 человека без учета стадии и локализации процесса, что составило 40,6%. Одногодичная летальность после окончания курса лучевой терапии составила 22,8%. Наилучшие результаты при оценке локальной эффективности при метастатическом процессе в головном мозге наблюдались у пациентов с первичной опухолью в легком и молочной железе при одиночном метастазировании и минимальном объеме очага. Наихудшие результаты достигнуты при лечении метастатического поражения меланомы в головной мозг.

Заключение. Комплексная оценка отдаленных и непосредственных результатов СТЛТ на аппарате КиберНож дает возможность дифференцированно подходить к определению показаний для выбора метода лучевой терапии. Внедрение в клинику методик СТЛТ позволяет оптимизировать лучевое лечение.

Новые перспективы комплексной топометрии с использованием MRCAT технологии

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, М.В. Овечкина, Н.В. Коротких, А.В. Цурикова, Н.В. Рябошлык, Ю.С. Квашина, Е.В. Грачева

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: marinaviktorovna.ovechkina@mail.ru

Цель. Продемонстрировать возможность применения MRCAT в планировании лучевой терапии у больных с опухолями органов малого таза. Задачей МРТ является четкая визуализация опухоли (GTV, CTV) и критических структур. КТ направлено на определение контуров анатомических структур и построения изображения с учетом единиц Хаунсфилда (HU) для расчета дозы.

ОНКОГЕНЕТИКА

Успешное планирование лучевой терапии обеспечивается хорошим соотношением между МРТ и КТ, что достигается идентичным положением пациента на аппаратах МРТ, КТ и минимальным временным промежутком между сканированиями. Между тем, современная цифровая технология MRCAT – выполнение МРТ сканирования с построением псевдокомпьютерных изображений позволяет исключить КТ из предлучевой подготовки. MRCAT – это путь использования одной модальности для планирования терапии с учетом мягкотканой контрастности МРТ и электронной плотности тканей при КТ.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере исследования проводились на аппаратах PKT Brillians Big Bore и MPT Ingenia 1,5T MR-RT для поддержки и планирования лучевой терапии. Для получения доказательной базы пациентам проведено сравнение разработанного нами стандартного протокола совмещения данных КТ и МРТ с использованием МР-совместимого иммобилизационного оборудования, плоской деки стола, системы наружных лазерных центраторов с новой цифровой технологией MRCAT в топометрической подготовке у больных с опухолями малого таза. При выполнении MRCAT технологии получение изображений проходит параллельно процессу сканирования и не требует дополнительного времени на обработку данных с последующим экспортом в систему планирования терапии в формате DICOM-КТ. Изображения передавались на станцию оконтуривания, где производилось определение объемов мишени и критических органов по МРТ сканам.

Результаты. Проведен сравнительный анализ физико-дозиметрического планирования лучевой терапии у 48 онкологических больных с опухолями органов малого таза (45 пациентов с раком предстательной железы, 3 пациентки с раком шейки матки). Покрытие PTV: 100%D – 90%V при КТ сканировании с последующим совмещением с МРТ и 100%D – 92%V при проведении MRCAT. Покрытие CTV: 100%D – 94%V и 100%D – 96%V соответственно. Нагрузка на rectum составила V50=50% в первом случае и V50=46% во втором. Планы пациентов рассчитанные по КТ и МРТ и MRCAT не имели значимых различий в виде недостаточного или избыточного облучения заданных объемов. Локальный максимум дозы в облучаемом объеме составил 100%D=1,5%V при КТ топометрии и 100%D=1,3%V при использовании MRCAT в предлучевой подготовке.

Дополнение компьютерной топометрии данными магнитно-резонансной томографии позволило точнее визуализировать зону поражения и субклинического распространения опухолевого процесса. При проведении высокотехнологичного лучевого лечения улучшение визуализации позволило уменьшить объемы облучения, в том числе с уменьшением лучевой нагрузки на критические структуры. При анализе физико-дозиметрических расчетов лечения одних и тех же пациентов, выполненных по результатам совмещения КТ с МРТ и MRCAT, не выявлено значимой разницы по основным критериям физико-дозиметрического планирования: времени облучения, гистограмме доза-объем по мишени и критическим структурам.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности и целесообразности внедрения MRCAT в клиническую практику предлучевой подготовки онкологических больных, что в свою очередь позволит снизить лучевую нагрузку на пациента, минимизировать процент технических ошибок в процессе топометрии путем исключения переключивания пациента на другой стол, отсутствия временного промежутка между сканированиями, уменьшить нагрузку на КТ-аппараты и сократить объем работы врача.

Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников

Р. Ф. Еникеев³, Р. Ш. Хасанов⁵, Л. Х. Шигапова¹, О. И. Бровкина², М. Г. Гордиев³, Е. И. Шагимарданова¹, Д. С. Ходырев², А. Г. Никитин², О. А. Гусев^{1,4}

Место работы: ¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁴RIKEN, Йокогама, Япония; ⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань

e-mail: marat7925@gmail.com

Цель. Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы основные гены участвующие в системе репарации ДНК человека (140 генов) в 450 образцах крови от пациенток с наследственным РМЖ, проходивших обследование в различных учреждениях онкологического профиля РФ в 2014–2018 гг. Критерии включения были наличием двух из трех факторов – молодой возраст возникновения РМЖ (до 45 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие у родственников первой или второй линии родства заболеваний онкологического профиля гинекологической или пищеварительной системы) трижды негативный рак.

Выбранная панель генов позволяла проанализировать три большие группы генетических нарушений при фенотипе наследственный РМЖ: анализ мутаций в генах, ассоциированных с наследованным РМЖ; анализ мутаций в генах, которые формируют синдром хромосомной нестабильности – телеангиэктазию атаксию (А-Т), анемию Fanconi (FA), синдром Неймегена (NBS) синдрома Блюма (BS) и др.; анализ мутаций в генах, которые формируют другие наследственный онкологические синдромы – наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишки (HNPCC – Линч синдром), болезнь Гиппеля-Линдау, семейный аденоматозный полипоз, синдром диспластического невуса, синдром Каудена, синдром Peutz – Jeghers, синдром MUTYH и др. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice, секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»)

Результаты. В результате секвенирования 450 образцов пациенток с наследственным РМЖ была выявлено 144 патогенных и 82 предположительно патогенных мутаций в генах репараций. В проанализированной выборке найдены патогенные мутации (с частотой более двух) в следующих генах: BRCA1, BRCA2, ATM, CDKN2A, CDH1, CHEK2, POLE, APC, FANCL, MLH1, MSH6, PALB2, CDK11, TP53, MLH3, MSH2, STK11, FANCD2, RAD51C, NF1, PM2, NBN, POLD1, RAD50, BUB1, RET.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о мультигенности формирования фенотипа наслед-

ственный рак молочной железы. Таким образом, в нашем исследовании мы подтверждаем необходимость анализа совокупности генов репарационной системы ДНК при диагностики наследственного РМЖ. Собранные клиническая информация так же позволила выявить особенности спектра мутаций в зависимости от района проживания, национальности и эффективности лечебной тактики РМЖ.

Гены системы репарации: популяционные различия наследственных раков яичников и молочной железы, выявляемые методом NGS у пациентов с первично-множественным раковым процессом

О.И. Бровкина¹, М.Г. Гордиев², Р.Ф. Еникеев², Р.Ш. Хасанов³, Л.Х. Шигапова⁴, Е.И. Шагмарданова⁴, О.А. Гусев⁴, Д.С. Ходырев¹, А.Г. Никитин¹

Место работы: ¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁴RIKEN, Йогогама, Япония; ⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань
e-mail: alba352007@yandex.ru

Цель. Встречаемость наследственного рака молочной железы (РМЖ) составляет примерно 5–10% и порядка 20% составляет встречаемость рака яичников (РЯ). Развитие наследственных РЯ и РМЖ обусловлено генетическими нарушениями в системе репарации ДНК, состоящей из более чем 100 генов. Однако в настоящее время в большинстве медицинских центров России диагностика наследственного РЯ и РМЖ представляет собой определение наиболее частых мутаций (8 точек) в генах BRCA1, BRCA2 с помощью ПЦР-методов. Целью этой работы является популяционный анализ мутаций в генах системы репарации, которые необходимо учитывать для назначения и таргетных препаратов.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы гены репарационной системы в 62 образцах крови от пациенток с первично-множественным раковым процессом. Критерии включения были как минимум два критерия из трех: молодой возраст возникновения РМЖ и РЯ (до 50 лет),отягощенный семейный анамнез (наличие одного и более РМЖ или РЯ у родственниц первой или второй линии родства), первично-множественный РМЖ и РЯ. Для сравнения частот встречаемости мутаций были методом ПЦР «в реальном времени» были проанализированы 49 образцов крови от пациенток славянского происхождения, проходивших обследование в Федеральном научно-клиническом центре ФМБА России (г. Москва) в 2014–2018 гг.

Результаты. Полученные результаты секвенирования 62 образца пациенток с наследственным РМЖ можно разделить на две группы: патогенные и предположительно патогенные. В первой группе было выявлено 19 мутаций у 3 пациенток. Ко второй группе были отнесены 22 мутации, присутствующие у 27 пациенток. У 15 пациенток были выявлены мутации в генах системы репарации, не относящихся к BRCA1/BRCA2, при этом именно эти мутации были

патогенными (HGMD Professional v2016.4). По результатам анализа ПЦР «в реальном времени» среди женщин славянского происхождения была выявлена мутация 5382insC (NM_007300.3: с. 5329dup) в 47% случаев. Эта же мутация обнаруживалась лишь в 7% случаев. Таким образом, мы подтвердили предположение о том, что ПЦР-наборы, которые используют для поиска мутаций в генах BRCA1/BRCA2 в РФ, не столь эффективны в отношении пациенток татарского происхождения. С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для различных этносов, что дает возможность исследовать обнаруженные мутации с помощью секвенирования по Сэнгеру у родственников пациенток.

Закключение. В результате проведенного NGS-анализа 62 пациенток с наследственными РМЖ и РЯ первично-множественным процессом было выявлено 42 мутаций в генах системы репарации, что возможно позволит оптимизировать тактику лечения и ведения этих пациенток.

Анализ молекулярно-генетических нарушений на клеточных моделях и в биопсиях рака почки

А.В. Балбуцкий, Л.Ф. Морозова, И.С. Абрамов, Т.С. Лисица, С.Д. Безжанова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: White1763@yandex.ru

Цель. Рак почки (РП) составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется 210 000 новых случаев РП, 80–90% которых диагностируют как светлоклеточный рак почки (СРП). Для данного заболевания характерна относительная резистентность к стандартной химиотерапии, отсутствие диагностических онкомаркеров и убедительной альтернативы хирургическому лечению диссеминированного РП. Понимание механизмов канцерогенеза РП способствует развитию новых подходов к терапии заболевания, улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетическую гетерогенность в клеточных линиях и в клинических биопсиях рака почки.

Материалы и методы. Клеточные линии РП получены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина из первичных культур рака почки человека – Рпоч1-КК и Рпоч-П. Биопсийный материал (n=60) собран в отд. урологии и верифицирован в отд. патологической анатомии опухолей человека. Для ПЦР-анализа на матрице опухолевой ДНК и в контроле (нормальная ткань пациентов) использовали пары праймеров к экзонам 1, 2, 3 гена VHL и к экзонам 6–10 гена TP53 (образцы ДНК клеточных линий) с последующим прямым секвенированием ампликонов. Минисеквенирование ампликонов в режиме фрагментного анализа провели с помощью AATI Fragment Analyzer, используя набор реагентов «DNF-910 dsDNA Reagent Kit 35–1500bp». Статистическую обработку выполнили в программе Statistics 6.0. Для ИГХ-анализа и оценки уровней экспрессии белков нуклеолина/C23 и нуклеофозмина/B23 использовали первичные антитела к C23 и B23, а также вторичные кроличьи антитела (Abcam).

Результаты. В линии Рпоч1-КК в гомозиготном состоянии выявлены 2 полиморфизма: R72P – замена R>P в кодоне 72, соответствующая нуклеотидной замене в экзоне 4 гена TP53, и IVS6+62G/A – G. Кроме того, в геноме этой же линии обнаружена мутация – однонуклеотидная замена с.742 C>T в экзоне 7 гена TP53, приводящая к замене аргинина

на триптофан в кодоне 248 – R248W. Методом фрагментного анализа обнаружена протяженная делеция длиной ~125 п. н. в экзоне 1 гена VHL. Таким образом, подтверждается молекулярно-генетическая гетерогенность РП, ранее показанная нами с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* на хромосомах в клетках линии Рпоч1-КК.

Структура и спектр изменений в гене-супрессоре VHL исследовали в образцах ДНК из опухолевых биопсий и гистологически верифицированной нормальной ткани изучаемых пациентов с РП. В биопсийном клиническом материале и в архивных образцах РП выявлен широкий спектр изменений гена VHL, включая инактивацию гена в 40% случаев. В этих образцах обнаружены различные по структуре и локализации изменения гена VHL с преобладанием полиморфизмов и функционально значимых мутаций в экзоне 1 (56% всех изменений), в экзонах 2 и 3 – 25 и 19% соответственно.

Сопоставлены клиничко-патологические характеристики изученной группы и мутантный статус. Опухолевый процесс находился на I стадии у 45% пациентов, на II – у 10%, на III – у 27,5%, на IV – у 16,5%. У 85% пациентов был диагностирован СРП, у 4,8% – аденокарцинома, у 4,8% – папиллярный рак и у 2,4% – переходно-клеточный рак. Таким образом, у большинства пациентов диагностирован распространенный СРП и широкий спектр изменений в гене VHL в клинических образцах рака почки, что создает предпосылки для развития резистентности к химиотерапии.

Одним из путей преодоления этой проблемы служит использование катионных пептидов, индуцирующих апоптоз различных по происхождению опухолевых клеток, в которых гиперэкспрессированы шаперонные белки нуклеолин/C23 и нуклеофозмин/B23. Мы подтвердили гиперэкспрессию C23 и B23 в клетках Рпоч1-КК и Рпоч-П. Эксперименты с модельной линией СРП Рпоч1-КК позволили отобрать в МТТ-тестах несколько КП, представляющих интерес для дальнейшего исследования *in vivo*.

Изучение прогностической роли генов VHL, BAP1 и PBRM1 в светлоклеточном раке почки

Н.Н. Мазуренко, С.Д. Бежанова, Д.М. Максимович, И.В. Цыганова, Т.Ф. Маливанова, В.А. Драудин-Крыленко, О.В. Шаньгина, А.Ф. Мукерия, Д.Г. Заридзе

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: nnmazurenko@mail.ru

Цель. Нарушения гена VHL являются ранним и наиболее частым событием при раке почки, однако в прогрессию светлоклеточного рака почки (СКРП) вовлечены и другие гены, расположенные на хромосоме 3p, в частности, BAP1 и PBRM1. Работа посвящена исследованию нарушений и экспрессии генов VHL, BAP1 и PBRM1 с целью оценки их прогностической роли при СКРП.

Материалы и методы. Мутации VHL определяли секвенированием по Сэнгеру в ДНК из свежемороженых операционных биопсий СКРП. Экспрессию генов BAP1 и PBRM1 оценивали иммуногистохимически в парафиновых срезах с антителами к BAP1 (C-4 sc-28383) и PBRM1 (GeneTex 32464). Сравнение выживаемости пациентов с различной экспрессией BAP1 и PBRM1 проводили Long rank тестом.

Результаты. Мутации VHL обнаружены в 80% СКРП, среди них доминируют делеции со сдвигом рамки считывания (32%) и точечные замены (27%), также выявлены делеции без сдвига рамки (6%) и нарушения сайта сплайсинга (4%).

В норме белковые продукты генов BAP1 и PBRM1 экспрессируются в ядре. При ИГХ анализе 145 случаев СКРП отсутствие ядерной экспрессии BAP1 наблюдалось в 16%, а PBRM1 – в 58% опухолей. Одновременная ядерная локализация BAP1 и PBRM1 отмечена в 31% СКРП, а отсутствие мутаций VHL – в 10% этих опухолей, то есть только 10% СКРП не имели генетических нарушений трех генов. В 19% случаев СКРП наблюдалась фокальная ядерная экспрессия BAP1 и PBRM1, причиной которой может быть внутриопухолевая гетерогенность. Установлено, что наихудшая послеоперационная выживаемость была у пациентов СКРП с отсутствием ядерной экспрессии PBRM1 ($p=0,03$, Long rank test), но не BAP1.

Заключение. Мутации VHL доминируют в СКРП, но не определяют выживаемость пациентов с СКРП. Получены данные, указывающие на различную роль генов BAP1 и PBRM1 в прогрессии СКРП, показано, что экспрессия PBRM1 имеет прогностическое значение.

Молекулярная гетерогенность увеальной меланомы

В.В. Назарова, И.В. Цыганова, И.А. Утяшев, К.В. Орлова, Д.В. Мартынов, Н.Н. Мазуренко

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: nnmazurenko@mail.ru

Цель. Увеальная меланома (УМ) составляет 3,7–5% всех случаев меланомы и возникает при трансформации меланоцитов хориоидеи, цилиарного тела или радужки. Основные молекулярные нарушения при УМ состоят в активации митоген активированных протеинкиназ MEK и ERK вследствие мутации в GNAQ или GNA11, реже в меланоме хориоидеи встречаются мутации KIT, а в меланоме радужки – BRAF. Анализ мутаций онкогенов необходим для выбора тактики лечения УМ и назначения препаратов таргетной терапии. Цель работы состояла в анализе мутаций онкогенов в УМ и изучении выживаемости пациентов с мутациями различных драйверных генов.

Материалы и методы. Исследовали опухолевую ДНК, полученную с помощью макродиссекции парафиновых срезов от 73 пациента с УМ. Мутации в генах GNAQ (экзон 5), GNA11 (экзон 5), KIT (экзоны 11, 13, 17), BRAF (экзон 15) или NRAS (экзон 2, 3) определяли секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Большинство пациентов с УМ женщины (66%), средний возраст постановки диагноза – 53 года, 40% больных – моложе 50 лет. У 91,8% пациентов с УМ была меланома хориоидеи, у 5,4% – меланома радужки, у 1,4% – цилиарного тела и у 1,4% – меланома радужки с признаками инвазии цилиарного тела и склеры. В 80,8% УМ выявлены мутации GNAQ (42,4%) и GNA11 (38,4%), при этом в GNAQ доминируют замены Q209P (74%), а в GNA11 – замены Q209L (93%). Кроме того, в трех (4,6%) образцах УМ выявлены мутации в 11 экзоне KIT, в одной меланоме цилиохориоидальной зоны – мутация BRAF. Частота мутаций GNAQ и GNA11 одинакова в разных возрастных группах.

Мутации GNAQ чаще обнаружены в первичных УМ и в 60% УМ с веретенноклеточным фенотипом. Достоверных различий в общей выживаемости пациентов с УМ в зависимости от мутаций в генах GNAQ и GNA11 не выявлено. При анализе выживаемости до прогрессирования, у пациентов с мутацией в гене GNA11 выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией GNAQ. Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов с мутацией GNA11 составила 35 мес. (95%

ДИ 17–54), против 74 мес. (95% ДИ 12–129) в группе пациентов с мутацией GNAQ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что УМ характеризуется молекулярной гетерогенностью. У пациентов с мутацией в гене GNA11 выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией GNAQ.

Транскрипционная активность РТ-генов в клетках перевиваемых культур и опухолевых тканях пациентов

О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Д.С. Кутилин, Х.А. Мозушкова, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц

Место работы: Ростовский НИИ онкологии, Ростов-на-Дону

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. РТ-антигены из-за ограниченного характера их экспрессии могут эффективно и высоко-специфично распознаваться иммунной системой онкологически больных. Эта антигенность предоставляет возможность их использования в качестве вакцин, способных активно стимулировать специфичный иммунный ответ в целях борьбы с ростом опухоли. В результате этого свойства количество исследований РТ-антигенов во всем мире стремительно увеличивается. (Massive expression of germ cell-specific genes is a hallmark of cancer and a potential target for novel treatment development. Bruggeman JW, Koster J, Lodder P, Repping S, Hamer G. *Oncogene*. 2018 Jun 15. doi: 10.1038/s41388-018-0357-2.).

Поэтому цель данного исследования состояла в сравнительном изучении спектра транскрипционной активности РТ-генов клетками HeLa и PC-3 в модельных условиях и в тканях опухолей пациентов: рак тела матки, рак молочной железы и рак яичников. Исходя из имеющихся литературных данных об экспрессии РТ-генов, можно предположить, что уровень экспрессии РТ-генов в перевиваемых клеточных линиях опухолей человека должен намного превосходить (хотя бы для некоторого пула РТ-генов) аналогичный уровень экспрессии РТ-генов в тканях опухолей пациентов.

Материалы и методы. Для исследования относительной экспрессии генов использовали операционные не фиксированные биоптаты опухолевых и условно здоровых тканей пациенток Юга России, поступивших на лечение в РНИОИ ФГБУ МЗ РФ в 2014–2017 гг. Методом RT-qPCR проводили определение относительной экспрессии 17 генетических локусов, ответственных за экспрессию РТ-генов: MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB1, MAGEB2, GAGE-1, GAGE3, GAGE4, MAGEC1, MAGEA4, BAGE, XAGE3, NY-ESO1 v1, NY-ESO1 v2 (STAG1B), SSX2, SYCP1, и PRAME1. В качестве референсного гена использовали ген GAPDH. Все экспериментальные процедуры были проведены с соблюдением этических норм, получены добровольные информированные согласия всех пациенток.

Результаты. Результаты данного исследования наглядно продемонстрировали, что имеются значительные различия по этому показателю между клетками HeLa и другими исследованными тканями и клетками культуры PC-3. Экспрессия 3 РТ-локусов – MAGEA2, GAGE1 и BAGE в опухолевой ткани тела матки выше таковой в клетках HeLa в 87, 6 и 18 раз соответственно ($p<0,05$). При этом в клетках HeLa экспрессия генов MAGEA1 – в 14,6 раза, MAGEA3 – в 8,2 раза, GAGE4 – в 16,2 раза и NY-ESO1 – в 40,1 раз выше, чем в клетках PC3. Полученные данные позволяют предположить, что уровень

экспрессии РТ-генов в опухолевых биоптатах значительно превышает таковой для клеток перевиваемых опухолей.

Заключение. Это позволяет сделать заключение о том, что регуляция экспрессии РТ-генов в опухолевых тканях пациентов значительно отличается от аналогичного параметра в опухолевых перевиваемых клетках в условиях *in vitro*, что необходимо учитывать при создании соответствующих вакцин.

Сравнение транскрипционной активности генетических локусов в клетках перевиваемой меланомы В16 и кожи мышей линии С57В16

В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Я.С. Енин, Д.И. Водолажский

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Исследование фундаментальных аспектов взаимодействия опухолей со здоровыми тканями организма по этическим причинам проводится на экспериментальных моделях животных, в том числе опухоли меланомы В16. Экспериментальная модель опухоли меланомы В16 была экспериментально получена из кожи у основания уха мыши линии С57В16 в 1954 г. [Handbook on genetical Standardized/JAX Mice, Roscoe B. Jackson Memorial laboratory. Bar Harbor Maine, 1962]. Поэтому целью настоящего исследования стал сравнительный скрининг транскрипционной активности генетических локусов в клетках перевиваемой меланомы В16 и клетках кожи мышей (самцов) линии С57В16.

Материалы и методы. В настоящей работе были использованы биоптаты перевиваемой опухоли меланомы В16 и клетки кожи мышей (самцов) линии С57В16. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Методом RT2-qPCR определяли величины относительной экспрессии 25 генетических локусов: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PLAU, PAI, TPA, CDK1, CDK2, RB1, BAX, BCL2, CASP3, FGF1, FGF2, FGFR1, FGFR2, CYCLIN A1, HK1, мтДНК, CYP19A1 и CYP11A1. В качестве референсного использовали транскрипционную активность гена Actb. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p<0,05$.

Результаты. В результате проведенного исследования через 2 недели после инокуляции клеток опухоли меланомы В16 обнаружено значительное статистически достоверное ($p<0,05$) снижение транскрипционной активности генов VEGFD, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PLAU, FGF2, FGFR1, FGFR2, CYP19A1 и CYP11A1 в клетках опухолевой ткани меланомы относительно нормальной кожи мышей. Статистически достоверное увеличение транскрипционной активности генетических локусов в клетках меланомы наблюдалось для генетических локусов CDK1, CDK2, BCL2, CYCLIN A1, HK1 и FGF1.

Заключение. Таким образом, при селекции опухолевых клеток меланомы В16 в рамках проведенного исследования основные отличия наблюдались, с одной стороны, в отборе клеток, обладающих более высоким уровнем обмена веществ (повышенная транскрипционная активность локуса (HK1), а с другой – более высокой транскрипционной активностью генов-регуляторов клеточного цикла (CDK1, CDK2, CYCLIN A1), генов-отрицательных регуляторов митохондриального апоптоза (BCL2) и экспрессии факторов роста, в частности FGF1.

Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников

Р.Ф. Еникеев³, Р.Ш. Хасанов⁵, Л.Х. Шигапова¹, О.И. Бровка², М.Г. Гордиев³, Е.И. Шагимарданова¹, Д.С. Ходырев², А.Г. Никитин², О.А. Гусев^{1,4}

Место работы: ¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁴RIKEN, Його-гама, Япония; ⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань
e-mail: marat7925@gmail.com

Цель. Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы основные гены участвующие в системе репарации ДНК человека (140 генов) в 450 образцах крови от пациенток с наследственным РМЖ, проходивших обследование в различных учреждениях онкологического профиля РФ в 2014–2018 гг. Критерии включения были наличием двух из трех факторов – молодой возраст возникновения РМЖ (до 45 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие у родственников первой или второй линии родства заболеваний онкологического профиля гинекологической или пищеварительной системы) трижды негативный рак.

Выбранная панель генов позволяла проанализировать три большие группы генетических нарушений при фенотипе наследственного РМЖ: анализ мутаций в генах, ассоциированных с наследованным РМЖ; анализ мутаций в генах, которые формируют синдром хромосомной нестабильности – телеангиэктазию атаксию (А-Т), анемию Fanconi (FA), синдром Неймегена (NBS) синдрома Блюма (BS) и др.; анализ мутаций в генах, которые формируют другие наследственный онкологические синдромы – наследственный непиллозный рак ободочной и прямой кишки (HNPCC – Линч синдром), болезнь Гиппеля-Линдау, семейный аденоматозный полипоз, синдром диспластического невуса, синдром Каудена, синдром Peutz – Jeghers, синдром MUTYH и др. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice, секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»)

Результаты. В результате секвенирования 450 образцов пациенток с наследственным РМЖ была выявлено 144 патогенных и 82 предположительно патогенных мутаций в генах репараций. В проанализированной выборке найдены патогенные мутации (с частотой более двух) в следующих генах: BRCA1, BRCA2, ATM, CDKN2A, CDH1, CHEK2, POLE, APC, FANCL, MLH1, MSH6, PALB2, CDK11, TP53, MLH3, MSH2, STK11, FANCD2, RAD51C, NF1, PM2, NBN, POLD1, RAD50, BUB1, RET.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о мультигенности формирования фенотипа наследственный рак молочной железы. Таким образом, в нашем исследовании мы подтверждаем необходимость анализа совокупности генов репарационной системы ДНК при диа-

гностики наследственного РМЖ. Собранный клиническая информация так же позволила выявить особенности спектра мутаций в зависимости от района проживания, национальности и эффективности лечебной тактики РМЖ.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ**Связь экспрессии IGFBP-6 с метаболическим синдромом, уровнем адипонектина и его рецепторами в колоректальных карциномах**

А.А. Димча, Н.В. Юнусова, С.Г. Афанасьев

Место работы: НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск
e-mail: nastya.stasy@mail.ru

Цель. Изучить экспрессию белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), в ткани колоректального рака и проанализировать взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами, уровнем рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), уровнем адипонектина и его рецепторов (AdipoR1, AdipoR2).

Материалы и методы. В исследование был включен 31 пациент (15 мужчин и 16 женщин) с колоректальным раком с распространенностью опухолевого процесса T2-4N0-2M0. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (BO3, 2009): T2NM0-9; T3N0Mo-4; T4aNMo-6; T2N1M0-3; T3N1M0-3; T4aN1M0-3; T4N2M0-3. N0 – 19 больных, N1-2 – 12 больных. Уровень экспрессии IGFBP-6 в ткани рака и прилежащей нормальной ткани оценен с помощью метода Вестерн блоттинг (Abcam, Великобритания). Анализ уровня экспрессии IGF-IR проводился методом цитофлюориметрии – FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Суспензия клеток была получена на дезагрегирующем устройстве Medimachine (BD, США). Аликвоты подготовленных суспензий были проинкубированы с конъюгированными антителами (anti-CD221 (IGF-IR) PE и anti-cytokeratin 18 FITC (BD, Santa Cruze, США). Оценка результатов проводилась с помощью программы FACS Diva 6.1, результаты представлены как процент цито-кератин 20-позитивных клеток, экспрессирующих IGF-IR. Исследование уровня сыровоточного адипонектина, а также его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 выполнялось методом ELISA с использованием наборов Human Total Adiponectin (R&D, США), Human AdipoR1 и Human AdipoR2 (Cusabio, Китай). Определение уровня AdipoR1 и AdipoR2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей. Белок в гомогенатах определялся по Лоури. Статистическая обработка выполнялась при помощи Statistica 10.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде $M \pm m$ или Me (25–75%).

Результаты. При определении IGFBP-6 экспрессия его колебалась в колоректальных карциномах. Уровень IGFBP-6 в опухоли был выше (139%), чем в нетрансформированной прилежащей ткани (100%), однако в части опухолей он оказался ниже, чем в нетрансформированной ткани. На примере карцином желудка ранее было показано, что в 68% случаев экспрессия IGFBP-6 была ниже, чем в нетрансформированной ткани. По-видимому, необходим больший объем выборки для определения тренда в экспрессии IGFBP-6 в колоректальных карциномах. На данной выборке нами обнаружена связь экспрессии IGFBP-6 в опухоли с поражением лимфатических узлов. При наличии лимфогенных метастазов уровень белка в опухоли снижался: N0 (141%) при N1-2 (63%).

Средний уровень экспрессии IGF-IR в ткани колоректального рака составил 73,8% (69,01–79,0) статистически значимые различия в экспрессии данного белка в опухолевой ткани больных с МС и без МС отсутствовали, однако у больных с МС отмечалась тенденция к повышению экспрессии рецептора. Уровень рецепторов Adipor1 и Adipor2 не зависел от МС, однако зависел от наличия лимфогенных метастазов AdipoR1 – N0 (64,3 нг/мг), а при N1–2 (47,0 нг/мг), а Adipor1 – и от размера опухоли: T2 (71,7 нг/мг), T3–4 (48,9 нг/мг). Уровень обоих видов рецепторов снижался в ткани рака при наличии лимфогенных метастазов, уровень Adipor1 снижался при увеличении размера опухоли. В настоящем исследовании показано, что уровень экспрессии всех трех видов рецепторов в опухолевой ткани не был связан с наличием МС, поэтому при проведении корреляционного анализа мы не выделяли подгруппы больных с МС и без МС. Выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина Adipor1 ($r=0,57$, $p<0,05$), экспрессией IGFBP-6 и Adipor2 ($r=0,64$, $p<0,05$), а также между экспрессией IGF-IR и Adipor1 ($r=0,64$, $p<0,05$). **Заключение.** У больных колоректальным раком не обнаружена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, рецепторов адипонектина с МС. Полученные результаты демонстрируют потенциальную вовлеченность IGFBP-6, рецепторов Adipor1 и Adipor2 в процессы опухолевой инвазии и лимфогенного метастазирования. Выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина Adipor1, экспрессией IGFBP-6 и Adipor2, а также между экспрессией IGF-IR и Adipor1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

Аденокистозная карцинома: диагностика, результаты лечения

И.В. Вихлянов, О.Г. Григорук

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул; Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Барнаул; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул

e-mail: cytolakod@rambler.ru

Цель. Аденокистозная карцинома – достаточно редкое заболевание. Чаще всего она поражает слюнные железы, не исключено развитие опухоли в других органах. Цель работы – оценить результаты диагностики и лечения аденокистозного рака в зависимости от нозологической принадлежности.

Материалы и методы. Результаты диагностики и лечения 40 пациентов оценены по прошествии 5 лет и более (пролечены в 2007–2011 гг.) в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» с диагнозом «аденокистозная карцинома», 14 мужчин и 26 женщин в возрасте 27–84 года. Используются медицинские карты, регистрационные журналы, цитологические препараты, результаты гистологии операционного материала.

Результаты. Аденокистозная карцинома диагностирована и пролечена в околоушной слюнной железе у 18 (45%) пациентов, также в подчелюстных слюнных железах ($n=2$), полости рта ($n=2$), боковой поверхности языка ($n=1$), твердого ($n=5$) и мягкого неба ($n=2$), нижней губы ($n=1$), решетчатых пазухах носа ($n=3$), гортани ($n=1$), миндалине ($n=1$). Кроме этого аденокистозная карцинома отмечена у пациентов:

в трахее ($n=1$), в молочной железе ($n=2$), теле ($n=1$) и шейке матки ($n=1$). Во всех случаях гистотип опухоли определен двумя морфологическими методами, в части наблюдений использованы иммуногистохимические методики.

Аденокистозная карцинома трахеи, молочной железы, тела и шейки матки по своему цитологическому, гистологическому строению и иммуногистохимической характеристике подобна аналогичной опухоли слюнных желез. Оперативное вмешательство в достаточном объеме в сочетании с лучевой терапией использовали при опухоли околоушной слюнной железы. Рецидивов опухоли не было, один пациент (5,5%) умер от основного заболевания через 5 лет после лечения. Все пациенты, аналогично пролеченные при аденокистозной карциноме других органов, – живы. Рецидивы отмечены через год, 4–6 лет у пациентки с аденокистозной карциномой миндалины. Умерли через 4 года от основного заболевания оба пациента с опухолью мягкого неба и три пациента с опухолью в пазухах носа, у которых оперативное лечение было невозможно.

Заключение. Аденокистозная карцинома различной локализации по своему цитологическому, гистологическому строению и иммуногистохимической характеристике подобна аналогичной опухоли слюнных желез. При достаточном объеме оперативного вмешательства в сочетании с лучевой терапией рецидивы отмечены в одном наблюдении (опухоль миндалины) – 2,9%. Выживаемость составила 85%, умерли пациенты, у которых оперативное лечение было невозможно.

Гистопатологические процессы перитуморальной зоны рака простаты в оценке риска биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

Ф.С. Бова¹, О.И. Кит², А.Ю. Максимов²

Место работы: ¹Центр урологии, нефрологии и гемодиализа ГБУ Ростовской области «Областная больница №2», Ростов-на-Дону; ²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Характеристика гистопатологических изменений в перитуморальной зоне у больных локализованным раком предстательной железы и выявление значимых параметров для развития биохимического рецидива в течении двух лет после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведены гистоморфологические исследования в перитуморальной зоне (ПЗ) операционных биоптатов у 309 больных с локализованным раком предстательной железы (T1c – T2cN0M0) после радикальной простатэктомии (РПЭ), в зависимости от этого пациентов разделены на подгруппы: простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой (ПИН-2) и низкой (ПИН-1) степени, хронический простатит (ХП), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), неспецифический хронический инфекционный простатит (НХИП). Для выявления биохимического рецидива (БР) методом ИФА определен уровень ПСА крови исходно и каждые три месяца в течение двух лет после РПЭ.

Результаты. Гистопатологические процессы ПЗ выявлены у 257 из 309 (83,2%) у больных РПЖ. В ПЗ сочетано с аденокарциномой имели место изменения: НХИП – у 186/309 (60,2%), ДГПЖ – у 65/309 (21%), ПИН-2 – у 96/309 (31,1%), ПИН-1 – у 29/309 (9,4%) пациентов. У 71/309 (23%) пациента показаны одновременно признаки ПИН-2 и ХП, у 40/309

(12,9%) – ДГПЖ и ХП, у 18/309 (5,8%) – ПИН-2, ПИН-1 и ХП, у 8/309 (2,6%) – ПИН-1 и ХП. Гистопатологические изменения ПЗ, соответствующие изолированному ХП без признаков дисплазии и неоплазии, показаны у 67/309 (21,7%). В течение двух лет после РПЭ БР установлен у 56/309 (18%) больных. Среди пациентов с РПЖ без гистопатологических изменений перитуморальной зоны БР выявлен у 5/52 (10%), при сочетанном РПЖ ПИН-2 – у 25/96 (26%), РПЖ ПИН-1 – у 4/29 (14%), РПЖ ХП – у 13/67 (19%), РПЖ ДГПЖ – у 7/54 (13%), РПЖ ПИН-2 ХП – у 23/71 (32%), РПЖ ДГПЖ ХП – у 5/40 (13%). Отношение шансов развития БР при сочетанном РПЖ ПИН-2 составляет 3,3 ($z=2,28$; $p=0,02$), РПЖ ПИН-1 – 1,5 ($z=0,57$; $p=0,57$), РПЖ ХП – 2,3 ($z=1,45$; $p=0,15$), РПЖ ДГПЖ – 1,4 ($z=0,54$; $p=0,59$), РПЖ ПИН-2 ХП – 4,5 ($z=2,82$; $p=0,005$), РПЖ ДГПЖ ХП – 1,3 ($z=0,44$; $p=0,66$). Шанс развития БР при сочетании аденокарциномы и ПИН-2 возрастает в 3,3 ($p=0,02$), а при сочетании РПЖ, ПИН-2 и хронического воспаления – в 4,5 раза ($p=0,005$) по сравнению с пациентами с РПЖ без гистопатологических изменений ПЗ.

Заключение. В перитуморальной зоне опухоли ПЖ чаще выявлены признаки ХП, ПИН-2 и их сочетания. Шанс развития биохимического рецидива у больных РПЖ со статистической значимостью повышается при одновременном сочетании аденокарциномы ПЖ и ПИН-2, а также при РПЖ и ПИН-2 на фоне хронических воспалительных изменений. Поскольку хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне не повышают шанс развития биохимического рецидива по сравнению с контролем, а также при сочетании РПЖ, ДГПЖ и ХП, то ключевым фактором, изменяющим риск развития биохимического рецидива является наличие ПИН-2 в перитуморальной зоне.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Комбинированное лечение больных саркомой Юинга длинных трубчатых костей. Отдаленные результаты

В. Н. Хмелевская

Место работы: Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область
e-mail: 89158916097@mail.ru

Цель. Представить отдаленные результаты комбинированного лечения больных саркомой Юинга с применением новых методик лучевой терапии.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 1984 по 2002 г. была разработана программа комбинированного лечения больных саркомой Юинга с учетом возраста больных, локализации, распространенности и биологических особенностей опухоли. Программа включала: 1. Двухкомпонентную полицикловую химиотерапию винкристином и циклофосфаном. Продолжительность программы химиотерапии с 7-недельными перерывами составляла 18 месяцев, как бы «перекрывая» период, наиболее опасный в плане появления метастазов. 2. Лучевую терапию опухоли СОД 50 Гр. 3. Крупнопольное (превентивное) облучение обеих легких (ПООЛ) в СОД 20 Гр с профилактической целью для предотвращения появления метастазов в легкие. Лечение проведено 18 больным – 1 группа. Вторую группу составили 20 больных аналогичного возраста, которым проведено аналогичное лечение,

но без ПООЛ в связи с отказом родителей от облучения легких. **Результаты.** После комбинированного лечения с ПООЛ 3 года были живы все больные, 5 лет – 86,7% больных: 11 больных (61,1%) живы более 10 лет, причем ни у одного из умерших больных не выявлено метастазов в легкие. Смерть больных наступала от прогрессирования местной опухоли, (рецидивы опухоли кости), метастазы в кости и другие органы. После аналогичного лечения, но без ПООЛ 3 года были живы 60% больных, 5 лет 25%, а более 10 лет живы только 3 пациентов. Метастазы в легкие выявлены в сроки 2 месяца – 6 лет.

Заключение. Крупнопольное облучение легких в СОД 20 Гр с профилактической целью оказалось высоко эффективным в излечении микрометастазов в легкие. Ни у одного из 18 больных не появилось метастазов в легкие даже в отдаленные сроки. Кроме того, не выявлено лучевых реакций легких ни в ближайшие, ни в отдаленные сроки после лечения.

Определение уровня кортизола в крови для оценки эффективности лечения нейробластомы у детей

М. Г. Ильченко, Н. А. Максимова, Л. С. Козлова

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: maximovanataly@mail.ru

Цель. Изучение уровня кортизола в крови детей с нейробластомой забрюшинного пространства до лечения и под действием полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Мы исследовали активность кортизола в периферической крови 25 больных с забрюшинной нейробластомой в динамике проведения химиотерапии (ХТ). Возрастной состав больных, включенных в исследование, колебался от 1,5 месяцев до 14 лет. Средний возраст – 3 года. По стадиям заболевания дети были распределены следующим образом: II стадия заболевания была диагностирована у 2 (8%) пациента, III стадия заболевания – у 9 (36%), IV – у 14 (56%) пациентов. Перед каждым курсом ХТ и после него производили забор крови из периферической вены, в которой определяли уровень кортизола радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия).

Результаты. Контрольную группу составили 15 условно здоровых детей-доноров, соответствующие по возрасту и полу, у которых уровень кортизола составил $324,4 \pm 12,4$ нмоль/л. У детей с забрюшинной нейробластомой ($n=25$) до начала химиотерапии уровень кортизола составлял $932,6 \pm 36,6$ нмоль/л ($p < 0,001$), что превышало нормальные показатели в 2,9 раза.

Результаты многочисленных исследований указывают на определенную роль кортизола в функционировании иммунной системы. Установлено, что длительное сохранение повышенных концентраций гормона в крови способно снижать активность иммунокомпетентных клеток. Известно также, что развитие злокачественного процесса часто сопровождается иммунной недостаточностью.

В связи с этим повышение уровня кортизола до начала лечения следует рассматривать как фактор, способный усугублять нарушенное опухолевым ростом состояние иммунной системы. Это предполагает необходимость контроля показателя при планировании схемы лечебных мероприятий. Было установлено, что в крови детей, лечение которых оказалось не эффективным содержание кортизола в крови составлял $1200,0 \pm 113,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), что на 22,3% превышало показатель до начала лечения.

Важно подчеркнуть, что такое содержание кортизола в крови коррелировало с активацией процесса на фоне лечения. У больных, закончивших лечение с выраженным клиническим эффектом, уровень гормона не отличался от такового у здоровых детей соответствующего возраста и составлял в среднем $359,0 \pm 23,1$ нмоль/л ($p < 0,001$), т.е. противоопухолевый эффект ПХТ сочетался с отсутствием гиперпродукции стресс-реализующего гормона надпочечников. Обнаруженная только в подгруппе больных с клиническим эффектом нормальная кортизолобразующая активность коры надпочечников обусловлена снижением стрессорного влияния злокачественного процесса за счет регрессии опухолевого роста, вызванной ПХТ.

Заключение. Противоопухолевый эффект химиотерапии сопровождался отсутствием гиперпродукции гормона стресс-реализующей системы – кортизола, уровень которого в крови больных с эффектом от лечения составил $359,0 \pm 23,1$ нмоль/л ($p < 0,001$) против $1200,0 \pm 113,4$ нмоль/л ($p < 0,05$) в случае отсутствия эффекта.

Серологический профиль хронических герпесвирусных инфекций у детей с гемобластозами и солидными опухолями

Т.А. Зыкова, И.Б. Лысенко, С.А. Кузнецов, Е.А. Шевякова, Л.А. Великородная

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Цель. Сравнение частоты выявления серологических маркеров герпесвирусных инфекций (ГВИ) у детей со злокачественными новообразованиями системы кроветворения и солидными опухолями.

Материалы и методы. В исследование включен 81 ребенок с гемобластозами (I группа, $6,7 \pm 0,9$ лет), из них 29 с лимфомами (Ia) и 52 с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, Ib), и 28 детей с солидными опухолями (II группа, $3,5 \pm 0,6$ лет), из них 13 – со злокачественными новообразованиями нервной системы (IIa), 15 – с опухолями иных локализаций (IIb). Всем выполнено определение антител (АТ) к вирусу простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ1,2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) в сыворотке крови методом ИФА.

Результаты. АТ к ВПГ1,2, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6 в I группе выявлены у 82,7; 79,0; 96,3 и 40,7%, во II – у 75,0; 60,7; 85,7 и 42,9% соответственно. Серопревалентность ко всем вирусам, кроме ВГЧ6, была выше у детей с гемобластозами, но достоверными различия были для ЦМВ ($p = 0,056$) и ВЭБ ($p = 0,049$). В обеих группах чаще регистрировались АТ к ВЭБ ($p < 0,01$). АТ к ВПГ1,2 (86,5%), ЦМВ (82,7%) и ВЭБ (94,2%) дети с ОЛЛ имели чаще, чем с лимфомами (86,2, 72,4 и 79,3% соответственно), к ВГЧ6 – реже (38,5 против 44,8%); $p > 0,05$.

При опухолях нервной системы серопревалентность к ВПГ1,2 (76,9%), ЦМВ (61,5%) и ВЭБ (84,6%) была ниже, чем при иных опухолях (80,0; 66,7; 86,7% соответственно); к ВГЧ6 – выше (83,8 против 33,3%, $p > 0,05$). При лимфомах чаще выявлялись АТ к ВПГ1,2, при ОЛЛ, опухолях нервной системы и прочих солидных опухолях – к ВЭБ ($p < 0,05$). В обеих группах чаще, но статистически не значимо выявлялась острая ВЭБ-инфекция (17,3 и 21,4%), реже – ВПГИ (16,0 и 14,3%) и ЦМВИ (11,1 и 14,3%).

Преобладали случаи моно-инфекции, при этом удельный вес микст-инфекции выше был у больных с гемобластозами (32,0

против 18,2%, $p > 0,05$). Маркеры острой ВПГИ, ЦМВИ, ВЭБИ и ВГЧ6-инфекции у детей с ОЛЛ регистрировались в 17,3; 13,5; 19,2 и 37,5% случаев, с лимфомами в 13,8; 9,6; 13,8 и 25,0% соответственно. Острая микст-инфекция при лейкозах составил 37,5%, при лимфомах – 25,0%. АТ, характерные для острой ЦМВИ и ВЭБИ, чаще регистрировались во IIa группе (по 23,1%), чем во IIb (6,7 и 20,0%). Частота выявления IgM к ВПГ1,2, напротив, была выше при прочих солидных опухолях (0,0 против 7,7%). Все различия не были достоверны ($p > 0,05$).

Заключение. Был установлен ряд достоверных отличий серологического профиля ГВИ у детей с гемобластомами и солидными опухолями: частота выявления АТ к ЦМВ и ВЭБ была выше у детей с гемобластомами, чем с солидными опухолями; при лимфомах АТ к ВПГ1,2, а при ОЛЛ, ЗНО нервной системы и прочих солидных опухолях – АТ к ВЭБ выявлялись чаще, чем к другим вирусам. При развитии острой ГВИ ни ее частота в сравнении между группами, ни спектр вирусов внутри каждой группы статистически значимо не отличались.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

Нутритивно-метаболическая реабилитация онкологических больных во время проведения химиотерапии. Пилотное исследование

О.А. Обухова, С.Г. Багрова, Н.С. Бесова, Ш.Р. Кашия,

И.А. Курмуков, Т.А. Титова, Т.Ю. Харитиди, А.А. Феденко

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Цель. Оценить влияние дополнительного энтерального питания (ЭП) с высоким содержанием белка и омега-3 жирных кислот (ЖК) в сочетании с умеренной физической нагрузкой на питательный статус и функциональное состояние при проведении полихимиотерапии (ПХТ) у больных диссеминированным раком желудка (РЖ).

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование включено 40 больных (м:ж=22:18) диссеминированным РЖ, первичные или получившие 1–3 курса ПХТ, в возрасте от 26 до 73 лет. Больные основной группы (ОГ, n=20) в качестве дополнительного питания принимали ежедневно 400 мл ЭП. Собирались и фиксировались данные о всей пище и питье, употребленной пациентами в течение 3 дней перед проведением каждого курса ПХТ. На основании этого по таблицам калорийности рассчитывалось среднее ежедневное поступление энергии, белка, жидкости. Баланс азота (БА) определялся по суточным потерям азота с мочой.

Антропометрические измерения включали оценку непреднамеренной потери массы тела (МТ) за последние полгода, индекс массы тела (ИМТ), окружность мышц плеча (ОМП), измерение мышечной силы кисти (динамометром ДК-100). Ультразвуковым методом измерена толщина четырехглавой мышцы бедра (ТМБ). Больным рекомендовался комплекс физических упражнений, допустимый для этой патологии. Определялись азотемия, концентрация глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, уровень трансаминаз, натрия, калия, кальция, хлора, магния, фосфора, С-реактивного белка. Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В начале исследования достоверных различий в группах не выявлено. Перед проведением 3 курса ПХТ в ОГ ОМП, количество белка в рационе, БА были достоверно выше, чем в контрольной группе (КГ): $26,24 \pm 3,31$ против $23,02 \pm 0,7$ см, $1,38 \pm 0,36$ против $1,13 \pm 0,36$ г/кг МТ, $2,89 \pm 5,09$ против $(-)0,01 \pm 4,24$ г/сутки соответственно, $p < 0,05$. К 5 курсу ПХТ в ОГ ОМП, ТМБ, сила мышц кисти, количество белка в рационе и БА были достоверно выше в ОГ, чем в КГ: $26,77 \pm 3,77$ против $24,38 \pm 3,8$ см, $2,82 \pm 0,73$ против $2,05 \pm 0,53$ см, $34,52 \pm 10,89$ против $27,95 \pm 8,49$ даН, $1,39 \pm 0,31$ против $1,12 \pm 0,33$ г/кг МТ, $3,03 \pm 3,29$ против $(-)0,46 \pm 3,96$ г/сут. соответственно, $p < 0,05$.

Заключение. Назначение дополнительного ЭП, обогащенного белком и омега-3 ЖК в сочетании с умеренными физическими нагрузками, положительно влияет на питательный и функциональный статус больных. Однако при использованном режиме дополнительного ЭП добиться анаболического эффекта у всех пациентов не удалось.

Современные возможности опиоидной терапии онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом

А. В. Палехов, Е. С. Введенская

Место работы: ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь; ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30», Нижний Новгород

e-mail: elenavveden@mail.ru

Цель. Проблема эффективной противоболевой терапии пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом (ХБС) различного генеза и интенсивности, крайне актуальна и значима во многих аспектах – медицинском, гуманистическом, социальном, правовом и политическом, экономическом. Право пациента на адекватное обезболивание декларировано п. 4 ст. 19 Федерального закона N 323-ФЗ. При этом в назначении опиоидных анальгетиков (ОА) нуждаются более 80% больных с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) и более 15% больных при заболеваниях не связанных с ЗНО. Однако для полноценного использования современных возможностей опиоидной терапии врач должен иметь соответствующую подготовку.

Материалы и методы. Выбор ОА для лечения ХБС должен в первую очередь основываться на их соответствии интенсивности боли, но немаловажным фактором выбора является и планируемая продолжительность их применения, а также прогноз в отношении жизни пациента. При благоприятном жизненном прогнозе особенно важен выбор лекарственных средств с минимальным наркогенным потенциалом. При «умеренной боли» целесообразно назначение «слабых» опиоидных анальгетиков, в первую очередь анальгетика со смешанным механизмом действия – трамадола. Слабо выраженные опиоидные побочные эффекты, наличие неинвазивных и пролонгированных лекарственных форм ставят трамадол в ряд самых безопасных ОА. Однако при применении в высоких дозах нарастают побочные эффекты как опиоидного, как и серотонинергического механизма действия трамадола. Наиболее целесообразна терапия низкими дозами с последующим титрованием, а для начала терапии самым безопасным следует считать применение комбинированного препарата – трамадол парацетамол (Залдиар).

При нарастании интенсивности боли следует планировать терапию «сильными» ОА. Планируя терапию ОА, следует помнить о различных сроках развития опиоидной толерантности различных лекарственных форм одного и того же лекарственного средства. Быстрый рост опиоидной толерантности присущ всем опиоидным анальгетикам короткого действия, но особенно выражен у инъекционных лекарственных форм, что обусловлено постоянным созданием «пиковых» концентраций препарата. При применении не создающих «пиковых» концентраций пролонгированных форм развитие опиоидной толерантности происходит медленнее. Сравнивая различные виды пролонгированных препаратов между собой, необходимо учитывать свойства лекарственного средства, входящего в эту лекарственную форму. Так, синтетический опиоид фентанил имеет меньший (по сравнению с морфином) наркогенный потенциал, что еще больше снижает вероятность развития зависимости от фентанила, используемого в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС).

Результаты. Таким образом, основными критериями, определяющими выбор препаратов в группе сильных ОА, являются наличие лекарственных форм препаратов, не приводящих к созданию пиковых концентраций препарата в крови (ТТС; таблетки продленного действия), выбор лекарственных средств с меньшим наркогенным потенциалом. Кроме того, свойства каждого лекарственного препарата во многом зависят не только от его лекарственной формы, но и от рациональных комбинаций лекарственных средств, входящих в его состав. Применение рациональных комбинаций позволяет усилить анальгетический эффект препарата и снизить уровень нежелательных побочных реакций.

Так комбинация оксикодона с антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном (Таргин), благодаря локальному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике, при пероральном применении уменьшает выраженность нарушений моторики кишечника, типичной при лечении опиоидами. Необходимо помнить, что использование сильнодействующих ОА представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Рассматривая аспекты выбора ОА в масштабе страны, актуальным является применение ОА с низким риском их немедицинского использования или отсутствием такого. Например, при нецелевом применении – парентеральном введении кустарно приготовленного раствора Таргина, налоксон блокирует воздействие оксикодона на опиоидные рецепторы ЦНС, исключая развитие центрального опиоидного эффекта, как самой цели немедицинского использования.

Заключение. Организация адекватного лекарственного обеспечения в нашей стране вовсе не означает только повышения уровня применения ОА. Масштабы роста немедицинского применения ОА, существующие в некоторых странах мира, обязывают крайне осторожно относиться к выбору ОА, регистрируемых и рекомендуемых к использованию в РФ, а рост смертности населения в ряде стран от передозировки назначаемых врачами ОА, предупреждает нас от возможных ошибок в выборе оптимальных ОА (с учетом не только самого лекарственного средства, но и его лекарственной формы). Для улучшения качества анальгетической терапии в нашей стране повышение уровня применения ОА крайне необходимо, но за счет препаратов, обладающих относительно невысоким наркогенным потенциалом и относительно низким риском их немедицинского использования.

Психологические основы реабилитации онкологических больных (на примере пациентов онкоурологического профиля)

К. О. Кондратьева, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова, А. П. Карицкий, А. М. Беляев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность психологической реабилитации онкологических пациентов для их социальной адаптации на постгоспитальном этапе.

Материалы и методы. Для оценки динамики психологического и функционального состояния был использован ряд методов: Шкала дистресса (адаптирована в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова), Шкала HADS для оценки уровня тревоги и депрессии, клинико-диагностическая беседа (оценка функционального состояния: сон, аппетит, утомляемость).

Результаты. В 2017–2018 гг. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова была проведена программа психологической реабилитации, включающая в себя 3 этапа: экспресс-диагностика психологического состояния пациента и выявление факторов социальной и психической дезадаптации; психотерапевтическая интервенция; оценка эффективности проведенных мероприятий в отдаленном периоде (2–3 месяца).

Этап психокоррекционных мероприятий включал в себя психотерапевтическую работу со следующим кругом проблем: предоперационная тревога, страх смерти/рецидива, апатия, астения (смешанной этиологии), нозогения, нарушение сна на фоне тревоги; трудности, связанные с установкой уростомы: нарциссические переживания, страх потери социально-ролевого функционирования; связанные с мочеполовым функционированием: чувство стыда, вины, депрессивные реакции, социальная самоизоляция, снижение полового влечения.

В рамках программы психологической реабилитации было проведено исследование пациентов онкоурологического профиля (ЗНО мочевого пузыря – 34%, ЗНО предстательной железы – 21%, ЗНО почки – 32%, опухоли ВМП – 13%), находящихся на этапах диагностики и госпитализации в стационар (n=112).

По итогам проведенных реабилитационных мероприятий можно говорить о следующих результатах: 72% пациентов, по сравнению с той же группой пациентов в предоперационном периоде, демонстрируют снижение астенизации (психогенной этиологии), нормализацию ночного сна (увеличение ночного сна с 4,5 до 8,2 часов), снижение уровня тревожных/депрессивных реакций на процесс лечения и заболевание до референсных значений (снижение уровня тревоги с 8,7 до 5,3; снижение уровня эмоционального напряжения с 7,6 до 5), при этом 69% из них вернулись к профессиональной деятельности и домашним обязанностям после окончания процесса лечения.

Заключение. Проведенное исследование позволяет сделать вывод об эффективном положительном влиянии психологической реабилитации как части комплексной реабилитации, на процесс восстановления и социальной адаптации онкологического пациента на различных этапах лечения и заболевания.

Особенности поражения печени при проведении противоопухолевого лечения

Е. И. Дрогоморецкая, В. К. Балашов, М. А. Бобраков, Е. А. Ерохина, А. Н. Круглов, Н. С. Бойко, А. М. Зайцева, И. Е. Свиридов, Ю. В. Сухарева, О. А. Терентьева

Место работы: ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: drogomir@yandex.ru

Цель. Оценка характера поражения печени, возникающего при проведении противоопухолевого лечения у пациентов, страдающих раком органов брюшной полости и оценка эффективности гепатопротекторной терапии.

Материалы и методы. Исследование выполнено в клинике госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля. Включено 127 онкологических пациентов, последовательно поступивших в клинику за период с 2008 по 2018 г. Все старше 18 лет, женщин 69, мужчин 58, аденокарцинома ЖКТ III ст. – у 44 и IV ст. – у 83; 183 операции – на органах ЖКТ, из них 65 – на печени, 32% – этапных. Состав химиотерапии: препараты платины, фторпиримидины, в различных режимах, не менее 3 месяцев.

Результаты. Выявлены основные факторы риска возникновения лекарственного поражения печени: особенности действия противоопухолевого средства; измененное исходное состояние паренхимы печени (стеатоз, гепатиты, цирроз и нодулярная гиперплазия, метастазы) у 98 пациентов; исходные патологические изменения в протоковой системе (холангиты, стриктуры желчных протоков, холелитиаз) у 18; тромбозы и эмболии в портальной системе и печеночных венах и артериях у 23; системные заболевания и состояния у 41.

Выявлены факторы риска, имеющие косвенное значение: женский пол, возраст старше 40 лет, хронические экзогенные интоксикации, сопутствующая и предшествующая гепатотоксичная терапия, курсовая доза ХТ, измененный трофологический статус. Выявлено: прямое токсическое повреждение паренхимы (истинная гепатотоксичность) – 52 пациента; поражение печени при билиарной гипертензии на фоне ХТ – 19; клинически значимое прямое повреждение паренхимы печени при механических и физических воздействиях – 25; клинически значимое замещение паренхимы печени опухолевой тканью – 29; обострение фонового поражения печени – 18. Развилось: острые транзиторные нарушения работы печени – у 85 пациентов; острое поражение (гепатит, стеатоз, стеатогепатит) – у 23; вено-окклюзионная болезнь – у 6; хронизация процесса (жировая дистрофия, дегенеративно-воспалительные явления, некроз) – у 11. В качестве препаратов для профилактики и лечения поражения печени предпочтение отдавали инфузионным формам, содержащим метионин и его производные (гептрал, ремаксол), в комбинации с янтарной кислотой (реамберин, цитофлавин) – у 107 пациентов.

Заключение. Включение в состав терапии сопровождения цитопротекторных инфузионных препаратов статистически и клинически значимо увеличило латентный период, предшествующий формированию реакций гепатотоксичности и позволило сохранить разовые и курсовые дозы химиопрепаратов у 83 пациентов.

Опыт МНИОИ им. П. А. Герцена в коррекции нутритивной недостаточности у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка

А. Д. Сергиенко¹, В. Э. Хороненко¹, А. Б. Рябов², В. М. Хомяков¹, И. В. Колобаев¹, Т. Ю. Смирнова¹, А. В. Парильов¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: sergienko.ad.91@gmail.com

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями желудка и пищевода путем назначения нутритивной терапии на всех этапах обследования и лечения.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2017 г. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ клинических данных 30 пациентов со злокачественными опухолями желудка и пищевода. Пациенты разделены на 2 группы: в основной группе (n=15) больные получали нутритивную поддержку изокалорическими сиппинговыми смесями на предоперационном этапе в течение 10–12 дней. В контрольную группу (n=15) вошли больные, отказавшиеся от приема смесей. Обе группы сопоставимы по объему хирургических вмешательств. В основной группе преобладали дистальные субтотальные резекции желудка (ДСРЖ) – 9, чрезбрюшинная гастрэктомия (ЧГЭ) – 4, одномоментная резекция и пластика пищевода (ОРПП) – 2. В контрольной группе было следующее распределение: ДСРЖ – 8, проксимальная субтотальная резекция желудка – 1, ОРПП – 1, ЧГЭ – 5.

Результаты. При сравнении результатов клинических данных обеих групп отмечается более раннее разрешение пареза кишечника в основной группе (2-е сут. vs 5-е сут.), проявляющееся в виде раннего появления перистальтики и появления самостоятельного стула. По данным лабораторных анализов: уровень общего белка на 3 сут. после операции был выше в контрольной группе (62,7 и 55,8 г/л соответственно), что обусловлено циркуляцией большого количества острофазовых белков. Уровень альбумина был выше в основной группе (42,7 г/л – до операции, 29,2 г/л – на 3 сут.), чем в контрольной (40,2 г/л – до операции, 28,6 г/л – на 3 сут.). Абсолютное число лимфоцитов (АбсЧЛ) в основной группе укладывалось в норму даже в ранние сутки послеоперационного периода (до операции – $2,38 \times 10^9/\text{л}$, на 3 сут. – $1,2 \times 10^9/\text{л}$), у контрольной группы значения были ниже (до операции – $1,3 \times 10^9/\text{л}$, на 3 сут. – $1 \times 10^9/\text{л}$). К 7-м сут. значения АбсЧЛ в двух группах сопоставимы – $1,28 \times 10^9/\text{л}$. Длительность госпитализации в основной группе была меньше, чем в контрольной (13 vs 16 сут. соответственно).

Заключение. Нутритивная недостаточность является одним из характерных проявлений онкологических заболеваний, а при некоторых локализациях опухоли ее частота достигает 80% и более. Недостаточность питания у онкологических больных ассоциируется с ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения, снижением переносимости проводимой терапии, ухудшением качества жизни. Нутритивная поддержка является неотъемлемым и обязательным компонентом протоколов ведения больных. Своевременная и адекватная нутритивная терапия улучшает непосредственные результаты лечения и качество жизни больных, сокращает расходы на лечение и сроки пребывания в стационаре.

ДРУГОЕ

Системный и локальный иммунитет как предиктивный и прогностический фактор эффективности современных иммунотерапевтических методов лечения онкологических больных

З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, Е.Г. Славина, Т.Н. Заботина.

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: kad-zaira@yandex.ru

Цель. В настоящее время к иммунотерапевтическим методам лечения злокачественных опухолей приковано внимание клиницистов всего мира. Относительно новым классом иммунопрепаратов являются так называемые «ингибиторы контрольных точек иммунитета», применение которых улучшает прогноз и повышает выживаемость пациентов при некоторых вариантах злокачественных опухолей. Этот класс препаратов направлен на блокаду ингибиторных рецепторов Т-клеток: анти-CTLA-4, анти-PD-1 и их лигандов: анти-PD-L1 и на повышение противоопухолевого иммунного ответа.

Материалы и методы. Нами обнаружена связь исходного количества основных популяций лимфоцитов периферической крови с продолжительностью жизни больных, леченных Ипилимумабом. Были выявлены различия в количестве как эффекторных CD8 и CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, так и регуляторных (NKT-клеток, CD8 CD28– и CD4 CD25high CD127low/neg Т-клеток) между группой больных с максимальной продолжительностью жизни (более 2 лет) и группами пациентов с продолжительностью жизни менее 2 лет.

Под влиянием терапии Ипилимумабом наиболее значительные изменения субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов также наблюдались у пациентов с продолжительностью жизни более 2 лет. Только у этих пациентов общее количество CD3 Т-клеток после лечения увеличилось и превысило исходный уровень и контрольные значения.

Результаты. В литературе имеются данные, что наиболее обнадеживающие результаты получены при использовании препаратов, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1. Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках может быть обусловлена различными биологическими механизмами, что приводит к различному клиническому значению экспрессии данного маркера.

Отсутствие ответа на анти-PD-1 терапию у части больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличие выраженных ответов у некоторых больных с низким уровнем экспрессии, осложняет использование PD-L1 в качестве единственного надежного предиктивного маркера и указывает на участие дополнительных факторов, в ответе на данное лечение. В настоящее время установлено, что обязательным фактором, обуславливающим эффективность применения «ингибиторов контрольных точек иммунитета», является наличие у пациента Т-клеток-эффекторов.

Заключение. Таким образом, для повышения эффективности иммунотерапии, в первую очередь необходимо установление надежных прогностических и предиктивных факторов, которые будут четко определять целесообразность использования методов, воздействующих на иммунную систему организма.

Морфологические последствия образования бескапсульной лимфоидной ткани в случае малигнизации гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (пищевод Барретта)

Б. Т. Ажкен, Б. Б. Барышев

Место работы: АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан
e-mail: bakhtiyar.azhken@gmail.com

Цель. Изучить бескапсульную лимфоидную ткань слизистой оболочки пищевода Барретта.

Материалы и методы. Были использованы биоптаты пищевода Барретта у 19 больных. Материал фиксировался в нейтральном формалине, толщина среза 7–8 мкм. Окрашивание: Гематоксилин-Эозин. Гистологические исследования и микрофотографии производились с помощью микроскопа «Leica».

Результаты. 1. Посткапиллярные вены (ВЭВ) являются предшественниками лимфоидного образования в слизистой пищевода. 2. Перестройка идет по желудочному и кишечному типу. 3. Образования бескапсульной лимфоидной ткани не свойственного для пищевода (ГАЛТ). 4. При метаплазиях по толсто-, тонкокишечному типу пищевод полностью становится лимфоэпителиальным органом.

Заключение. Сапин М.Р. (анатомия человека) описывает состояние ткани пищевода в норме – это лимфоидные узлы средостения и лимфоидные узелки, окружающие пищевод. Но при обсуждении полученного материала можно сказать, что внутриэпителиальный лейкоцит появляется в эпителии пищевода Барретта, его собственная пластинка инфильтрирована лимфоцитами и образуются фолликулы. Лимфоциты проникают из посткапиллярных венул, через стенку которой рециркулируют лимфоциты. Из всего сказанного можно предположить, что лимфоидный аппарат в пищеводе Барретта включен в систему лимфопоза и функционирует как его составная часть.

Особенности периоперационного периода у пациентов с аденомами гипофиза

Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, Б.И. Сафаров, Р.В. Назаров, А.Н. Кондратьев, А.Ю. Улитин

Место работы: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург
e-mail: lmt1971@yandex.ru

Цель. Выявить наиболее значимые для периоперационного ведения пациентов с аденомами гипофиза патологические симптомы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 380 больных с диагнозом аденома гипофиза в РНХИ им. А.Л. Поленова в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга за период 2010–2015 гг. находилось 127 мужчин, 253 женщин (примерно 1:2). Средний возраст больных составил 51,4 года. Из всех больных у 106 (27,9%) были гормональноактивные аденомы, у 274 (72,1%) – гормональнонеактивные. Повышение уровня пролактина наблюдалось у 69 больных (18,2% от общего числа больных), в том числе больных со stalk-синдромом, повышение уровня СТГ-28 (7,4% от общего числа больных), АКТГ – у 18 больных (4,7% от общего числа больных).

Прооперирован 321 больной: в 245 случаях выполнено эндоскопическое, трансназальное трансфеноидальное удаление, а у 74 пациентов с большими и гигантскими опухолями

выполнено транскраниальное удаление аденом гипофиза, два больных прооперированно комбинировано. Все пациенты до и после операции были осмотрены эндокринологом. В плазме до и после операции исследовались уровни калия, натрия, АКТГ и кортизола ТТГ, свободного тироксина (св. Т4), пролактина (Прл), соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Исследования проводились на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000.

Результаты. У пациентов были диагностированы пролактиномы, им рекомендовалось консервативное лечение. Среди пациентов с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза (n=274) у 55% в дооперационном периоде выявлялись симптомы гормональной недостаточности, в 73% – гипогонадотропный гипогонадизм, 23% выявлялись признаки вторичного гипотиреоза и/или гипокортицизма, центральный несахарный диабет в дооперационном периоде – у 5%. У пациентов, оперированных по поводу продолженного роста опухоли, гипопитуитаризм встречался чаще, чем у первично оперированных больных.

У пациентов с кортикотропинами выявлялись выраженные сердечно-сосудистые осложнения, что требовало дополнительной консультации кардиологом, нарушения углеводного обмена у 86%, у 45% больных, оперированных по поводу кортикотропином, в раннем послеоперационном периоде выявлялись признаки вторичной надпочечниковой недостаточности. У больных с соматотропинами в 27% выявлялась спланхомегалия, в 65% скрытый дефицит ОЦК, нарушения углеводного обмена у 72%, у 28% прогнозировались сложности при интубации. Интраоперационно у больных АКТГ секретирующими опухолями в 23% интраоперационно отмечалась стойкая артериальная гипертензия. В послеоперационном периоде у 64% выявлялись водно-электролитные нарушения, 96% – центральный несахарный диабет, 4% – синдром церебральной потери солей; на 3-5 послеоперационные сутки у 18% – выявлялась вторичная надпочечниковая недостаточность, у 26% нарастание признаков вторичного гипотиреоза, что потребовало проведения заместительной гормональной терапии.

Заключение. 1. Пациенты с аденомами гипофиза имеют значимо выраженные нарушения функций сердца, почек, щитовидной железы, надпочечников, водно-электролитный дисбаланс. 2. Дооперационное обследование и подготовка уменьшают риск интра- и послеоперационных осложнений. 3. Ранний контроль водно-электролитного баланса, уровней кортизола и св. Т4 позволяет вовремя начать заместительную гормональную терапию. 4. У пациентов, оперированных по поводу продолженного роста опухоли гипопитуитаризм встречается чаще, чем у первичных больных.

Безопасное пребывание пациента в операционной: роль операционной сестры

О.А. Полковникова, В.К. Лядов

Место работы: Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва

e-mail: ol.polkovnikova@mail.ru

Цель. Появление новых хирургических технологий – видео-эндоскопических, робот-ассистированных, электрохирургических – предъявляет дополнительные требования к знаниям и умениям операционной медицинской сестры. При этом важнейшей задачей при проведении хирургического лечения является минимизация числа осложнений,

в том числе связанных с неправильным позиционированием пациента или недостатком навыков применения электричества в хирургии. Необходимо отметить такие специфические осложнения операции, как пролежни, нейро- и плексопатии, синдром длительного сдавления голеней, электротравма мягких тканей и внутренних органов, которые по различным оценкам встречаются у 0,5–1% пациентов. Нами изучены возможности операционных сестер по профилактике развития подобных осложнений.

Материалы и методы. Проанализированы результаты работы отделения хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России за 2009–2016 гг. Изучены ближайшие результаты более 1000 абдоминальных онкологических вмешательств различного объема и продолжительности. Около 35% операций проведены лапароскопическим доступом, в том числе при раке толстой кишки, желудка, поджелудочной железы. Среди основных задач операционной сестры были контроль за правильностью укладки пациента с точки зрения профилактики пролежней и плекситов, обеспечение правильного расположения пассивного электрода монополярной коагуляции и целостности оплетки на многоразовых эндоскопических инструментах. Применялись различные принадлежности для позиционирования и мягкой фиксации тела, головы, конечностей пациента при длительном нефизиологическом положении, в том числе гелевые противопролежневые матрасы. При положении пациента с разведенными ногами стремились применять опоры для ног типа «стремя» вместо традиционных «разножек». С целью профилактики электротравмы отдавали предпочтение пластиковым троакарам и одноразовым пассивным электродам на гидрогелевой основе.

Результаты. За время работы отмечены единичные осложнения из вышеперечисленных, включая 3 случая нейропатии плечевого нервного сплетения, 1 пролежень крестцовой области, 1 отсроченную перфорацию на фоне электротравмы стенки кишки, 1 случай компартмент-синдрома голеней, потребовавший фасциотомии и лечения в условиях ОРИТ. У всех пациентов данные осложнения развились в связи с нарушением техники безопасности при проведении вмешательства.

Заключение. Тщательное соблюдение операционной медсестрой техники безопасности при работе с электрохирургическими устройствами и следование предложенному алгоритму подготовки и укладки пациента позволяют свести к минимуму число осложнений, связанных с неправильным позиционированием или электротравмой. Считаем обучение медсестер указанным особенностям работы необходимым компонентом профессиональной подготовки.

Продолжительность жизни онкологических больных с разным уровнем окислительного стресса в крови в зависимости от экологического неблагополучия районов проживания

Т.Г. Щербатюк, В.А. Новикова, Д.В. Давыденко, А.В. Терещенко, Ю. Масленникова

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

e-mail: ozone_stg@mail.ru

Цель. Изучить особенности дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной активности в крови онкологических больных, проживающих на территории Нижегородской области

в районах с разным уровнем антропогенной нагрузки, а также определить роль экологического неблагополучия и параметров окислительного гомеостаза в прогнозировании продолжительности жизни.

Материалы и методы. Группа онкологических больных включала 80 мужчин, проживающих в различных районах Нижегородской области и поступивших в Нижегородский областной онкологический диспансер с опухолями орофарингеальной зоны (полости рта, ротоглотки) III–IV стадии. Морфологический вид новообразований – ороговевающий и неороговевающий плоскоклеточный рак. Средний возраст больных составил $58,63 \pm 0,68$ лет. Основными критериями для формирования группы пациентов служили следующие показатели: отсутствие отдаленных метастазов; удовлетворительные гематологические и биохимические показатели; отсутствие специфического лечения по поводу данного заболевания. Все пациенты страдали хроническим бронхитом курильщиков. На момент исследования курили 100% обследованных больных. Таким образом, по клиническому и морфологическим характеристикам заболевания, и по социально-адаптивным критериям все больные относились к однородной группе.

Сроки наблюдения составили от 12 до 45 месяцев, медиана срока наблюдения – 21 месяц. В качестве основного критерия эффективности лечения был выбран показатель общей выживаемости. Группа контроля включала 10 мужчин волонтеров из различных районов Нижегородской области, не имеющих в анамнезе онкологического заболевания (средний возраст $56,21 \pm 0,93$ лет), страдающих бронхитом курильщиков и обратившихся в поликлиническое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко по поводу хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. По социально-адаптивным критериям волонтеры были сопоставимы с онкологическими больными. В крови больных проводили оценку параметрам перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, активности антиоксидантных ферментов, а также определяли в плазме крови содержание α -ФНО.

Экологические условия районов проживания больных оценивали по «индексу антропогенной нагрузки» (Jan), рассчитанному в 2003 г. д. б. н., профессором Д.Б. Гелашвили и соавторами. Данный показатель учитывает основные факторы, деформирующие окружающую среду, и характеризует состояние социо-эколого-экономических систем. По значению индекса антропогенной нагрузки районы Нижегородской области разделены на 4 кластера: кластер А – относительно удовлетворительная ситуация ($Jan < 0,6$); кластер В – умеренно напряженная ($0,6 < Jan < 1,1$); кластер С – напряженная ($1,1 < Jan < 1,7$); кластер D – критическая экологическая ситуация ($Jan > 1,7$). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ ME и Statistica 8.0.

Было установлено нормальное распределение полученных данных, поэтому оценку результатов проводили методами параметрической статистики. Для установления различий между группами применяли критерий для Ньюмана-Кейлса. При представлении результатов использованы графики, отражающие средние значения (M) исследуемых признаков в группах и ошибки среднего (m), а также стандартное отклонение. Анализа выживаемости больных был проведен по методу Каплана-Мейера. Для поиска комбинаций независимых признаков, влияющих на прогноз заболевания, применен регрессионный анализ. Степень согласованности изменений исследуемых параметров определялась по коэффициенту корреляции Пирсона r.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов, составляющих однородную прогностическую группу по основным морфо-клинико-анатомическим характеристикам заболевания, существует неоднородность, заключающаяся в различной интенсивности свободнорадикальных реакций. Выявлен дисбаланс про-антиоксидантной активности в плазме крови пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии, проживающих в критических экологических условиях: снижена антиоксидантная активность, максимальная интенсивность хемилюминесценции, уровень фактора некроза опухоли; повышены концентрации малонового диальдегида; установлен дисбаланс между уровнем кетонных группировок, образующихся при спонтанном и металл индуцированном окислении.

Установлено, что продолжительность жизни пациентов, проживающих в районах Нижегородской области с критическим индексом антропогенной нагрузки, после химиолучевого лечения не преодолевает срок 12 месяцев. Применение многофакторного регрессионного анализа позволило выявить параметры окислительного гомеостаза, статистически значимо оказывающие влияние на продолжительность жизни при опухолях орофарингеальной зоны: индекс антропогенной нагрузки, максимальная интенсивность хемилюминесценции, концентрация МДА, КДНФГинд, уровень α -ФНО в плазме крови и активность СОД в эритроцитах больных. Так, если расчетный коэффициент был $>1,5$ единиц – все пациенты переживали 3-летний срок наблюдения; снижение коэффициента $<1,5$ единиц было ассоциировано с показателями выживаемости менее 12 месяцев. При исключении из анализа индекса антропогенной нагрузки ошибка увеличивается до 15,6%, а при игнорировании МДА, СОД, АДНФГинд ошибка будет варьировать от 6,1 до 7,3%.

Заключение. Установлено, что компоненты про-антиоксидантной системы являются маркерами скрытой неоднородности в группе пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии. Оценка параметров про-антиоксидантного равновесия с учетом экологического неблагополучия районов проживания пациентов демонстрирует возможность индивидуального прогнозирования продолжительности жизни онкологических больных с опухолями орофарингеальной зоны. Поэтому разработанная прогностическая модель дает возможность повысить качество мониторинга больных для прогнозирования выживаемости после стандартной химиолучевой терапии и может быть применена для оптимизации лечебной тактики.

Первый опыт применения маслянной химиэмболизации печеночных артерий в лечении метастатического рака печени

Е. Д. Печерица, Я. А. Гнатюк, Д. Г. Сощенко, Г. И. Братникова, М. И. Воронин.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: egorpecheritsa@mail.ru

Цель. Оценить влияние рентгенэндоваскулярных методов лечения на качество и продолжительность жизни у пациентов с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы. За период 2011–2014 гг. рентгенэндоваскулярные вмешательства выполнены у 11 пациентов: 6 мужчин и 5 женщин с метастатическим поражением печени, в возрасте от 45 до 70 лет, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ». Преобладали пациенты с пер-

вичной опухолью сигмовидной кишки (7 человек), два пациента – с периферическим раком легкого и раком желчного пузыря, с раком молочной железы – 2 пациентки. Все пациенты на момент исследования получали химиотерапевтическое лечение. Критерии выбора пациентов: морфологическая верификация метастазов печени (пункционная биопсия), наличие множественных нерезектабельных метастазов (не менее 4) в обеих долях, отсутствие противопоказаний к рентгенэндоваскулярным вмешательствам в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 50% печени, тромбоз воротной вены.

Маслянная химиэмболизация печеночной артерии (МХЭПА) выполнена 11 пациентам. МХЭПА выполняли следующим образом. Выбирали дозу доксорубицина от 30 до 50 мг в зависимости от объема поражения и степени нарушения функции печени, добавляли 10 мл маслянного контрастного препарата (липидол) и под контролем рентгеноскопии вводили в печеночную артерию. Осложнений, связанных с техническим выполнением процедур, а также выраженных проявлений системной токсичности не было. Первичный эффект оценивали по субъективным (уменьшение или исчезновение клинических проявлений заболевания) и объективным критериям (показатели клинических и биохимических показателей крови, результаты компьютерной томографии).

Результаты. Полных ответов на лечение не наблюдалось. У всех пациентов нормализовались показатели биохимического анализа крови, улучшилось общее самочувствие за счет уменьшения болевого синдрома. Прогрессирование метастазов в печени наблюдалось у всех пациентов. Период прогрессии составил от 3 до 6 месяцев. Все пациенты умерли от печеночной недостаточности и метастазов в других органах. Продолжительность жизни 11 умерших больных составила от 6 до 17 месяцев. Медиана выживаемости составила 13 месяцев.

Заключение. Рентгенэндоваскулярные методы лечения метастатического поражения печени по нашим данным повысили качество жизни пациентов: уменьшились болевые ощущения, нормализовались показатели крови. Показатели выживаемости в большей степени зависят от объема метастатического поражения, раннее прогрессирование связано с «пограничным» состоянием пациента. Целесообразно применять повторные рентгенэндоваскулярные вмешательства и мульти-модальный подход с целью улучшения выживаемости.

Структура органных нарушений и прогноз непосредственной и госпитальной летальности пациентов с тяжелыми осложнениями противоопухолевого лекарственного лечения

Г. С. Юнаев, И. А. Курмуков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: garik_dr@mail.ru

Цель. Определить структуру органных нарушений у пациентов с тяжелыми осложнениями ПТ, применимость критериев SOFA для прогноза летальности в ОРИТ, применимость шкалы APACHE II для прогнозирования 30-дневной летальности.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование взрослых пациентов, получивших ПТ в срок менее 4 недель до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с нарушениями жизненно-важных функций в период с 01.01.2016 по 31.12.2016. Анализ

причин госпитализации и этиологии нарушений жизненно-важных функций проведены у всех пациентов, соответствовавших критериям. Оценка прогноза по APACHE II и SOFA в 1 сутки лечения в ОРИТ проведена у пациентов, соответствовавших критериям и находившихся в ОРИТ не менее 1 суток. Статистический анализ потенциальных факторов неблагоприятного прогноза проведен методами расчета отношения шансов, полезности шкал – определением AUC под кривыми ROC.

Результаты. В период исследования в ОРИТ поступило 734 пациента; критериям включения соответствовало 172; не менее 1 суток наблюдался 91. Медиана возраста составила 58 лет (18–87), м: ж 96:76. Основными причинами госпитализаций были декомпенсированная дыхательная недостаточность (62%), сердечно-сосудистая недостаточность (46%), тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (35%), нарушение сознания (23%), этиологически связанные с опухолевым заболеванием (35%), побочными эффектами лечения (27%), декомпенсацией конкурирующих заболеваний (20%) или инфекциями (18%). Летальность в ОРИТ – 9,5%; 30-дневная – 17%. Не выявлено зависимости 30-дневной летальности от причины поступления в ОРИТ и этиологического фактора. SOFA хорошо соотносится с летальностью в ОРИТ, при ROC-анализе AUC 0,828 (95% ДИ 0,727–0,930). Точность прогноза APACHE II (30-дневная летальность) оказалась невысокой: AUC 0,658 (95% ДИ 0,528–0,787), а прогнозируемая летальность почти вдвое выше фактической.

Заключение. В структуре органических расстройств преобладают дыхательные и сердечно-сосудистые. Предикторы прогноза критических состояний онкологических пациентов требуют дальнейшего исследования. Неудовлетворительные результаты оценки прогноза по APACHE II свидетельствуют о существенном улучшении результатов лечения и назревшей необходимости в реклассификации этой шкалы в отношении пациентов, получающих современную ПТ.

Непосредственные результаты лечения пациентов с фебрильной нейтропенией, осложненной развитием критического состояния

Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков, О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия

Место работы: ФГБНУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: kurmukovia@gmail.com

Цель. Определить летальность при фебрильной нейтропении (ФН), осложнившейся развитием критического состояния (КС).

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование, включившее пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) онкологической клиники, проходивших лечение с 01.01.2007 по 31.12.2017. Критерии отбора: КС (при поступлении или в 1 сутки лечения в ОРИТ); противоопухолевая терапия, закончившаяся не более чем за 28 суток до поступления в ОРИТ и осложнившаяся развитием ФН; возраст старше 18 лет. Регистрировались летальность в ОРИТ и выраженность органических нарушений (по критериям шкалы полиорганной дисфункции SOFA) в 1 сутки лечения в ОРИТ. Анализ проведен как в общей когорте, так и отдельно для онкогематологических пациентов (ОГ) и больных с солидными опухолями (СО). Для исключения эффекта множественных сравнений динамики исходов анализ проведен по 2 периодам (2007–2011 и 2012–2017 гг.); использован критерий Кси-квадрат.

Результаты. В исследуемый период в ОРИТ поступило 4816 пациентов. Критериям отбора соответствовало 114, в том числе 39 с ОГ и 75 с СО; мужчин было 56. Медиана возраста составила 52 года (от 18 до 83), медиана общего балла SOFA 5 баллов (от 2 до 15). Летальность в ОРИТ составила 23,7% (ОГ 28,2%, СО 21,3%). В динамике наблюдалось снижение летальности пациентов СО, не достигавшее, однако, статистических различий; существенных различий в летальности ОГ по годам исследования не было. Летальность СО по периодам 2007–2011 и 2012–2017 гг. составила 28,6 и 15,0% ($p=0,153$); ГО – 27,3 и 29,4% соответственно.

Заключение. Развитие КС у пациентов с ФН ассоциировано с высокой летальностью несмотря на проведение интенсивной терапии в условиях специализированной клиники.

Оценка эффективности двухкомпонентной антиагрегантной терапии методом лазерной дифракции во время проведения химиотерапии

И.А. Добрылко¹, Е.Р. Никитина¹, Е.Н. Якимов², Е.А. Скверчинская¹, М.Ф. Баллюзек², С.П. Гамбарян, А.И. Кривченко¹, И.В. Миндукшев¹, И.А. Добрылко¹, Е.Р. Никитина¹, Е.Н. Якимов², Е.А. Скверчинская¹, М.Ф. Баллюзек², С.П. Гамбарян, А.И. Кривченко¹, И.В. Миндукшев¹

Место работы: ¹ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург; ²ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, Санкт-Петербург

e-mail: dobrilko@mail.ru

Цель. Оценить эффективность двухкомпонентной антиагрегационной терапии (ацетилсалициловая кислота клопидогрел) на фоне проведения противоопухолевой терапии, используя метод лазерной дифракции.

Материалы и методы. Регистрацию индуцированной АДФ трансформации клеток проводили методом лазерной дифракции (лазерный анализатор «ЛАСКА-ТМ», «БиоМедСистем», Санкт-Петербург, РФ). При одновременной динамической регистрации изменения интенсивности светорассеяния в диапазоне углов от 0 до 12 градусов возможно отдельно исследовать этапы трансформации тромбоцитов: изменение формы клеток (shape change), связанное с их активацией, агрегацию, дезагрегацию, образование фибринового сгустка, а также оценивать временные и кинетические параметры этих процессов. Исследование проводилось на обогащенной тромбоцитами плазме (PRP, platelet rich plasma) в HEPES среде (140 mM NaCl, 10 mM HEPES, 2 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 5,5 mM D-Glucose, pH 7,4, 300 mOsm). Конечная концентрация тромбоцитов в среде составляла 2×10^7 кл/мл.

Результаты. Был проведен сравнительный анализ агрегационной чувствительности тромбоцитов к действию стимулятора агрегации АДФ до назначения двухкомпонентной терапии (ацетилсалициловая кислота клопидогрел) и через 1 месяц после ее назначения у пациентки с РМЖ, получающей тамоксифен. Исследование тромбоцитов методом малоуглового светорассеяния (LaSca-metod – Low angle Scattering metod) проводилась на лазерном анализаторе «ЛАСКА-ТМ» (ООО «БиоМедСистем», Санкт-Петербург). Количественная оценка действия агониста на агрегацию тромбоцитов устанавливалась на основании изменения зависимости «доза-эффект», оценивались максимальная скорость агрегации V_{max} и чувствительность к индуктору агрегации EC50, а также возможный риск тромбообразования $V_{max}/EC50$.

Было установлено снижение максимальной скорости агрегации (дозы АДФ 100, 300, 800 нМ) на 11%, уменьшение чувствительности к индуктору АДФ на 59%, снижение риска тромбообразования в 3 раза через 1 месяц после начала антиагрегационной терапии.

Заключение. Двухкомпонентная антиагрегационная терапия эффективно воздействовала на кинетические параметры тромбоцитов, снижая риск тромбообразования. Метод лазерной дифракции позволяет отслеживать изменения функции тромбоцитов с возможностью ее контроля и коррекции антиагрегантной терапии при проведении ХТ.

Нутриционная поддержка в структуре междисциплинарного подхода при хирургическом и комбинированном лечении рака головки поджелудочной железы

Л. Н. Костюченко, Н. Ю. Добровольская, А. Э. Лычкова

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва

e-mail: aprilbird2@ya.ru

Цель. Оценить роль нутрициолога в междисциплинарном подходе к лечению пациентов с нематастатическим и метастатическим раком головки ПЖ, показав значение адъювантной нутриционной поддержки в структуре комбинированного лечения.

Материалы и методы. Проанализированы и/б 35 пациентов с внутрипротоковой аденокарциномой (5 человек с T1N0M0, 7 – с T2N0M0, 14 – с метастатическим раком ПЖ T3N0M1, 3 – с T4N1M1 и 6 – с неverified по стадии раком). Адъювантную ХТ начинали в течение 3 мес. после операции. Нутриционный риск (НР) оценивали по шкале NRI, качество жизни – по SF-36 и ECOG, состав тела – с помощью биоимпедансной методики.

Результаты. При изучении механизмов мышечного катаболизма, параметров основного обмена и фазового угла отмечено, что у пациентов с высоким НР снижались как тощая (TMT), так и жировая масса тела при повышенном содержании внеклеточной жидкости. После адъювантной НП у пациентов с T1N0M0, T2N0M0 длительно удавалось сохранять TMT в пределах фитнес-стандарта, что сопровождалось положительной динамикой биохимических параметров, тенденцией к нормализации фазового угла. У пациентов с T3N1M1 и T4N0M1 (даже при гипералиментации) сохранялось повышенное содержание внеклеточной воды, что маскировало фактическую потерю мышечной массы. Качество жизни при НП у всех пациентов было выше, а НР ниже. При этом биоимпедансная оценка состава тела служила быстрым и информативным методом слежения за динамикой метаболизма.

Заключение. Качество жизни обеспечивается не только базовым оперативным лечением, но и своевременным купированием метаболических (в том числе нутриционных) осложнений онкопроцесса. При комбинированном лечении оперированного рака головки поджелудочной железы роль хирурга-нутрициолога весьма важна, так как в ходе адъювантной ХТ и после нее НП (включая детоксикационное питание) эффективна. Биоимпедансная методика оценки состава тела позволяет быстро и достаточно точно судить о состоянии катаболизма у рассматриваемой категории пациентов.

Роль интерлейкина-6, гепсидина-25 в диагностике нарушений метаболизма железа у онкологических больных

Г. Н. Зубрихина, В. Н. Блиндарь, Ю. А. Нестерова, И. И. Матвеева

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: zubrlab@list.ru

Цель. Наиболее общим звеном патогенеза анемического синдрома (АС) у онкологических больных является участие провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (ИЛ-6), который стимулирует образование гепсидина в печени – универсального регулятора метаболизма железа. Имеются предположения о возможности использования ИЛ-6, гепсидина для дифференциальной диагностики АС. Вместе с тем клиническая значимость этих показателей окончательно не определена. Цель исследования – исследовать экспрессию ИЛ-6, гепсидина и ряд других метаболитов для выявления их роли в дифференциальной диагностике АС у онкологических больных до лечения.

Материалы и методы. Исследование проведено у 39 онкологических больных с анемическим синдромом (АС): гемоглобин (HGB) менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин и у 22 онкологических больных без АС. В качестве контрольной группы определение аналогичных показателей крови проведено у 25 здоровых лиц. Клинический анализ крови исследовали по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100–1, в том числе среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия) и гепсидина 25 (ГП25) с наборами «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для диагностики железодефицитного состояния определяли содержание ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) методом ИФА.

Результаты. На основании показателей ФР, рРТФ и ГП25 больные были разделены на две группы: первая (18 человек) – с истинной ЖДА, при которой отмечено снижение RET-HE ($23,6 \pm 1,2$ пг), ФР ($13,8 \pm 2,3$ нг/мл), повышение уровня рРТФ ($3,3 \pm 0,6$ мкг/мл) и снижение ГП 25 ($1,1 \pm 0,3$ нг/мл); вторая (21 человек) – с анемией хронических заболеваний (АХЗ): с высоким ФР ($532,6 \pm 122,6$ нг/мл), с относительно невысоким уровнем рРТФ ($1,7 \pm 0,4$ мкг/мл), высоким содержанием ГП25 ($15,2 \pm 3,1$ нг/мл). Среди больных с АХЗ была выделена группа с функциональным дефицитом железа, которая характеризовалась высоким содержанием ФР ($478,6 \pm 45,6$ нг/мл), высоким уровнем рРТФ ($2,9 \pm 0,7$ мкг/мл) и низким, как и в группе с ЖДА, RET-HE ($24,2 \pm 1,5$ пг), тогда как у больных без функционального дефицита железа рРТФ составили $0,7 \pm 0,2$ мкг/мл и содержание гемоглобина в ретикулоцитах было в пределах нормы ($31,6 \pm 1,5$ пг).

В контрольной группе содержание ФР было равно $98,3 \pm 16,1$ нг/мл, рРТФ менее 1,2 мкг/мл и ГП25 с колебаниями от 0,8 до 7,5 нг/мл ($4,1 \pm 0,8$ нг/мл). Содержание ИЛ-6 в контрольной группе было $2,2 \pm 0,3$ нг/мл. При истинной ЖДА уровень ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 пг/мл ($0,8 \pm 0,4$ пг/мл), что достоверно ниже, чем при АХЗ ($16,7 \pm 9,4$ пг/мл). У больных без АС отмечался высокий уровень ФР (473 ± 176 нг/мл). ИЛ6 был ниже, чем у больных с АХЗ ($3,4 \pm 0,4$ пг/мл), колебался от 2,3 до 5,3 пг/мл, медиана 2,9 пг/мл.

Заключение. Исследование показало, что определение ИЛ-6, ГП25 можно использовать в качестве дополнительных мето-

дов для понимания патогенеза феррокинетики АС, ассоциированного со злокачественными новообразованиями. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа.

Результаты применения иммунотерапии активированными лимфоцитами у 72 онкологических больных

Е. В. Абакушина, Ю. В. Гельм, Е. Г. Кузьмина, Д. В. Кудрявцев, И. А. Пасова, Б. А. Бердов

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: Julia_marizina@mail.ru

Цель. В последнее время для лечения онкологических больных применяют противоопухолевую адоптивную (от англ. adopt – принимать, усыновлять) иммунотерапию (АИТ) на основе активированных лимфоцитов и NK-клеток, противоопухолевый потенциал которых усиливают с помощью культивирования *in vitro* в присутствии цитокинов.

Клеточная иммунотерапия способствует снижению риска метастазирования и рецидива заболевания, стимулирует организм на борьбу с патологическим процессом и способствует профилактике токсического действия как самой опухоли, так и компонентов химиолучевой терапии на организм в целом. Цель исследования – оценить безопасность и переносимость онкологическими больными иммунотерапии активированными цитотоксическими лимфоцитами. Описать результаты лечения онкологических больных с включением АИТ.

Материалы и методы. В исследование включены данные 72 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования. Из них 51 больной меланомой кожи, 21 больной злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (ОЖКТ) в возрасте от 25 до 82 лет. Среди больных меланомой было 9 пациентов со II стадией заболевания, 36 – с III стадией и 6 – с IV стадией; среди больных с ОЖКТ было 2 пациента с I стадией, 4 пациента – со II стадией, 8 пациентов – с III стадией и 7 – с IV стадией. Из них 24 пациента проходили комбинированное лечение (в группе больных меланомой – 11, ОЖКТ – 13), 38 пациентов – комплексное (в группе больных меланомой – 35, ОЖКТ – 3), остальным 10 пациентам проводилось хирургическое лечение, лучевая терапия, либо ПХТ.

Последующее применение иммунотерапии аутологичными активированными цитотоксическими лимфоцитами выполнено всем пациентам. Всего онкологическим больным суммарно проведено 147 курсов АИТ. До начала и после проведения АИТ 64 больным (51 – меланома и 13 больных – ОЖКТ) был установлен статус функционального состояния по шкале ECOG. Все больные подписывали информированное согласие, протокол клинических испытаний одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ. Для проведения АИТ использовали моноклеарные клетки, выделенные из периферической крови больных на градиенте плотности Nystopaque-1077. Далее их активировали 7–14 дней в концентрации $1,5 \times 10^6$ кл/мл в культуральных флаконах в CO₂-инкубаторе в питательной среде на основе RPMI-1640, содержащей ИЛ-2 и ИЛ-15.

Ежедневно проводили микроскопический анализ культивируемых лимфоцитов. Каждые 2–3 дня культивирования при замене половины объема питательной среды проводили

подсчет клеток и определяли их жизнеспособность. Отобранные клетки вводили пациенту внутривенно паравентрально в несколько точек в количестве до 20×10^6 клеток, начиная с 3-й дня активации через каждые 48–72 часа, далее иммунотерапия проводилась в течение 1–3 месяцев 1–2 раза в неделю; больным проведено от 1 до 7 курсов иммунотерапии. Первый курс шел на фоне основного лечения, далее – в самостоятельном монорежиме. Оценку ответа на лечение проводили в соответствии с критериями irRC (Immune related Response Criteria) путем контрольных обследований УЗИ, КТ, определения субпопуляционного состава лимфоцитов и экспрессии маркеров их активации.

Результаты. После активации МНК процент NK-клеток в суспензии составлял от 30 до 40%, а общая доля цитотоксических лимфоцитов – более 70%. Оценена безопасность и переносимость проведенной иммунотерапии активированными цитотоксическими лимфоцитами у онкологических больных. Ни у одного пациента не было замечено ухудшения самочувствия, нежелательных явлений и побочных реакций, связанных с введением клеток. Отмечено снижение побочных эффектов химиотерапии и уменьшение миелотоксического действия химиотерапевтических препаратов, что выражалось в отсутствии лейкопении и лимфоцитопении у большинства больных, которым проводили сопроводительную АИТ на фоне химиотерапии, что позволило проводить последнюю без удлинения межкурсовых интервалов. В 30% случаев у больных наблюдались кожные реакции гиперемии и пигментации, что служило показателем наличия иммунного ответа у данных больных на введение активированных лимфоцитов.

Статус больных меланомой и ОЖКТ по шкале ECOG до АИТ соответствовал ECOG-0 у 5 пациентов, ECOG-1 – у 38 пациентов, ECOG-2 – у 20 пациентов и ECOG-3 – у 1 пациента; в среднем составил 1,34 балла. После проведения АИТ статус больных соответствовал ECOG-0 – у 29 пациентов, ECOG-1 – у 33 пациентов, ECOG-2 – у 2 пациентов и ECOG-3 не было установлено ни у одного пациента, в среднем составил 0,58 балла. Таким образом, тяжесть статуса больных снизилась более чем в 2 раза ($p < 0,05$). Показана клиническая эффективность применения АИТ в монорежиме с использованием активированных аутологичных лимфоцитов. Частичный ответ на терапию зафиксирован у 6 (11,8%) из 51 больного меланомой кожи. У 31 (60,8%) больного – стабилизация болезни. Среди 37 больных с достигнутым ответом на лечение медиана длительности ответа составила 12 мес. (интервал от 6 до 33 мес.).

Медиана времени до достижения клинического ответа составила в среднем 3,3 мес. (интервал – 1–7 мес.). У 9 (42,9%) из 21 больного со злокачественными опухолями ЖКТ наблюдалась стабилизация процесса. Продолжительность эффекта варьировала от 2 до 21 мес. Максимальное время наблюдения пациентов составило 37 мес. У одной больной (4,8%) раком поджелудочной железы был зафиксирован частичный ответ при адъювантной АИТ. Показано, что проведение иммунотерапии в группе больных с минимальным объемом опухолевой массы и продолжительным непрерывным лечением (более 2 мес.) без длительных перерывов в курсах АИТ более эффективно, чем лечение больных с распространенными формами и нерегулярным применением АИТ. Для больных меланомой медиана времени до прогрессирования в первом случае была 6 мес., а во втором – 27 мес. Для больных ОЖКТ данный показатель составил 7,5 и 13,5 мес. соответственно.

Заключение. При проведении АИТ ни у одного из пациентов не отмечено ухудшения самочувствия, нежелательных

явлений и побочных реакций (лихорадки, регионарной лимфаденопатии, изъязвлений в месте инъекции, аллергических реакций, желудочно-кишечных расстройств, тошноты, рвоты), связанных с введением аутологических клеток. Результаты оценки функционального статуса онкологических больных по шкале ECOG у больных меланомой кожи и злокачественными ОЖКТ после проведения АИТ дают основание полагать, что АИТ активированными лимфоцитами может применяться для улучшения качества жизни онкологических больных. Можно заключить, что АИТ с помощью аутологических активированных цитотоксических лимфоцитов является безопасным методом лечения и хорошо переносится больными. Проведение АИТ онкологическим больным различных нозологических групп позволяет улучшить результаты комплексного лечения, уменьшая количество побочных эффектов ХТ и улучшая показатели качества жизни больных.

Активность симпатoadренальной системы у гипертензивных больных раком почки при модуляции анестезии терлепрессинном

И.А. Абоян¹, Р.А. Осокин^{1,2}, Е.Ф. Комарова³

Место работы: ¹МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону;

²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону;

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. выявить особенности состояния симпатoadренальной системы (САС) больных раком почки и артериальной гипертензией и оценить влияние дополнения анестезии терлепрессинном.

Материалы и методы. Проведено исследование плазменного уровня норадреналина (НА), адреналина (АД) и дофамина (ДА) у больных локализованным раком почки T1N0M0 (РП) исходно и в 1-е/7-е сутки послеоперационного периода при робот ассистированной резекции почки. 1-я группа (n=40) – РП артериальная гипертензия I–II степени (АГ) применение ИАПФ; 2-я группа (n=40) – РП АГ нелеченные; 3-я группа (n=30) – РП нормотензивные; 4-я группа (n=35) – нормотензивные добровольцы без сердечно-сосудистой патологии. Больные 1–3-й групп разделены на 2 части в зависимости от анестезии: включение терлепрессина до индукции севофлюраном и анестезия севофлюраном без дополнения.

Результаты. В 1-й группе исходный уровень КА был повышен в ряду НА-АД-ДА в 2,4-2,0-1,3 раза относительно нормы. Во 2-й группе содержание КА до операции было также повышено по сравнению со здоровыми в 3,5; 2,9 и 1,9 раза для НА, АД и ДА соответственно. Наличие рака почки у больных с нормальным давлением крови связано с увеличенным уровнем НА и АД (в 1,5 и 1,3 раза) на фоне нормального уровня ДА. У больных раком почки без гипертензии при дополнении анестезии в 1-е сутки отмечено увеличение уровня НА в 1,3 раза, АД и ДА – в 1,2 раза и восстановление до исходного уровня – к 7-м суткам. Включение терлепрессина в анестезиологическое пособие обеспечивает незначительный, в среднем в 1,7 раза, подъем уровня КА в 1-е сутки и снижение до исходных значений уже к 7-м суткам. Динамика уровня КА у нелеченных больных в группе без дополнения анестезии характеризуется резким в 2,5 раза подъемом в 1-е сутки и сохранением повышенных значений (в 1,7 раза) к 7-м суткам. У больных при использовании ИАПФ без дополнения анестезии при незначительном, 1,4 раза, всех

КА в 1-е сутки выявлено снижение уровня АД до нормального уровня к 7-м суткам.

Заключение. Наибольшая активность САС показана при сочетании рака почки и артериальной гипертензии. У нормотензивных больных раком почки дополнение анестезии терлепрессинном существенно не влияет на состояние САС. У больных раком почки и артериальной гипертензией на фоне дополнения анестезии терлепрессинном происходит быстрое восстановление САС в исходное состояние. Предполагается возможность опосредованной коррекции симпатических нарушений в периоперационный период у гипертензивных больных раком почки при дополнении анестезии терлепрессинном.

Первый опыт применения масляной химиозмболизации печеночных артерий в лечении метастатического рака печени

Е.Д. Печерица, Я.А. Гнатюк, Д.Г. Сощенко, Г.И. Братникова, М.И. Воронин

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

e-mail: egorpecheritsa@mail.ru

Цель. Оценить влияние рентгенэндоваскулярных методов лечения на качество и продолжительность жизни у пациентов с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы. За период 2011–2014 гг. рентгенэндоваскулярные вмешательства выполнены у 11 пациентов: 6 мужчин и 5 женщин с метастатическим поражением печени в возрасте от 45 до 70 лет, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ». Преобладали пациенты с первичной опухолью сигмовидной кишки (7 человек), два пациента – с периферическим раком легкого и раком желчного пузыря, с раком молочной железы – 2 пациентки. Все пациенты на момент исследования получали химиотерапевтическое лечение. Критерии выбора пациентов: морфологическая верификация метастазов печени (пункционная биопсия), наличие множественных нерезектабельных метастазов (не менее 4) в обеих долях, отсутствие противопоказаний к рентгенэндоваскулярным вмешательствам в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 50% печени, тромбоза воротной вены.

Масляная химиозмболизация печеночной артерии (МХЭПА) выполнена 11 пациентам. МХЭПА выполняли следующим образом. Выбирали дозу доксорубицина от 30 до 50 мг в зависимости от объема поражения и степени нарушения функции печени, добавляли 10 мл масляного контрастного препарата (липиодол) и под контролем рентгеноскопии вводили в печеночную артерию. Осложнений, связанных с техническим выполнением процедур, а также выраженных проявлений системной токсичности не было. Первичный эффект оценивали по субъективным (уменьшение или исчезновение клинических проявлений заболевания) и объективным критериям (показатели клинических и биохимических показателей крови, результаты компьютерной томографии).

Результаты. Полных ответов на лечение не наблюдалось. У всех пациентов нормализовались показатели биохимического анализа крови, улучшилось общее самочувствие за счет уменьшения болевого синдрома. Прогрессирование метастазов в печени наблюдалось у всех пациентов. Период прогрессии составил от 3 до 6 месяцев. Все пациенты

умерли от печеночной недостаточности и метастазов в другие органы. Продолжительность жизни 11 умерших больных составила от 6 до 17 месяцев. Медиана выживаемости составила 13 месяцев.

Заключение. Рентгенэндоваскулярные методы лечения метастатического поражения печени по нашим данным повысили качество жизни пациентов: уменьшились болевые ощущения, нормализовались показатели крови. Показатели выживаемости в большей степени зависят от объема метастатического поражения, раннее прогрессирование связано с «пограничным» состоянием пациента. Целесообразно применять повторные рентгенэндоваскулярные вмешательства и мультимодальный подход с целью улучшения выживаемости.

Результаты применения Афлиберцепта в комбинации со схемой FOLFIRI при лечении метастатического колоректального рака в «БУЗ ВО ВОКОД»

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, К.Г. Пузаков, С.С. Сивова, В.О. Елькова, С.И. Яровая, Н.А. Мельникова

Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: potapov@vokod.vrn.ru

Цель. Оценить эффективность лечения препаратом афлиберцепт в комбинации со схемой FOLFIRI у больных с метастатическим колоректальным раком, резистентным к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующим после ее применения.

Материалы и методы. В исследование было включено 7 пациентов с колоректальным раком. По стадиям опухолевого процесса пациенты распределились следующим образом: у 3 (42,8%) – II стадия заболевания, у 1 (14,4%) – III стадия и у 3 (42,8%) – IV стадия заболевания. Всем пациентам было проведено комбинированное лечение с включением хирургического этапа с последующей химиотерапией по схеме FOLFOX-4/FOLFOX-6. При прогрессировании заболевания назначалась 2-я линия химиотерапии по схеме афлиберцепт FOLFIRI в дозе 4 мг/кг в/в капельно в 1 день, каждые 14 дней, с последующей оценкой эффекта после проведения 2–4 курсов в объеме: КТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки, онкомаркеры РЭА, СА 19-9.

Результаты. При анализе результатов химиотерапевтического лечения больных с метастатическим колоректальным раком по схеме FOLFIRI с афлиберцептом получены следующие данные: после 5 курсов химиотерапии наблюдалось уменьшение размеров метастатических очагов, снижение уровня онкомаркеров – у 5 пациентов (71,5%), двое из них (28,5%) получают терапию афлиберцепт FOLFIRI по настоящее время. Прогрессирование заболевания после 6-го курса – у трех пациентов (42,8%). Осложнения лечения наблюдались у двух пациентов уже после проведения 2 курсов: у одного – неконтролируемая гипертензия, у второго – кишечное кровотечение. Из-за данных осложнений терапию препаратом афлиберцепт пришлось прервать.

Заключение. Применение препарата афлиберцепт во 2-й линии химиотерапии совместно со схемой FOLFIRI еще одна достойная опция для лечения больных с метастатическим колоректальным раком.

Селективная внутриартериальная химиотерапия в паллиативном лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи

И.П. Мошуров, М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, А.Н. Редькин, Т.М. Золотых, А.Ю. Шкляров, М.С. Фонштейн, В.Б. Здобников, О.А. Лобова, Е.Н. Сухочев

Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БЦЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: msolshansky2010@yandex.ru

Цель. Провести анализ результатов применения паллиативной селективной внутриартериальной химиотерапии (СВАХТ) у пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после ранее проведенного химиолучевого лечения.

Материалы и методы. СВАХТ с паллиативной целью была проведена 40 пациентам с гистологически подтвержденными рецидивами плоскоклеточного рака. Исходно имелись неоперабельные в связи с распространенностью опухоли Т1–4 N0–2 M0, по локализации: 12 (30%) – ротоглотка, 12 (30%) – гортань, 5 (12,5%) – слизистая полости рта, 5 (12,5%) – язык, 6 (15%) – других локализаций. Во всех случаях была проведена химиолучевая терапия до СОД 62–68 Гр с двумя курсами внутривенного введения Цисплатина 100 мг/м². В среднем рецидивы возникли спустя 10 месяцев после завершения химиолучевого лечения. Во всех случаях проводили СВАХТ по оригинальной методике с использованием схемы RF.

Результаты. У всех пациентов технически возможно было выполнить СВАХТ. Каждый пациент получил от 4 до 18 курсов СВАХТ. Осложнений во время катетеризации и манипуляциях на ветвях наружных сонных артерий не было отмечено ни в одном случае. Токсические эффекты при использовании СВАХТ были умеренно выражены и проходили в течение 1–3 суток. У 36 (90%) пациентов после первого этапа СВАХТ уменьшился болевой синдром и улучшилось качество жизни. В среднем с момента подтверждения рецидива пациенты прожили 14 месяцев. У 8 (20%) пациентов, получивших от 6 до 18 курсов СВАХТ, срок дожития составил от 12 до 36 месяцев.

Заключение. Оригинальная методика СВАХТ позволяет добиться приемлемых результатов с минимальным числом побочных эффектов. Данная методика хорошо переносится пациентами и может применяться многократно без возрастания рисков повторных вмешательств. Применение СВАХТ с паллиативной целью является актуальным вопросом, требующим дальнейшего изучения, вместе с тем, практическая значимость данного варианта паллиативной помощи несомненна.

Возможности ультразвуковой диагностики в раннем выявлении первично-множественных опухолей

И.В. Глушкова, Г.Н. Косякова, О.Н. Старостина, М.И. Амброс

Место работы: ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» МЗ Краснодарского Края, Краснодар

e-mail: kminastena@gmail.com

Цель. Оценить возможность раннего выявления первично-множественных опухолей методом ультразвуковой диагностики при проведении комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Материалы и методы. За 12 месяцев 2017 г. в КОД №1 г. Краснодара на аппарате Aloka-3500 конвексным абдоминальным датчиком частотой 3,5 МГц обследовано 12 560 человек, получающих специализированное лечение по поводу имеющихся опухолей. Оценивалось наличие других злокачественных опухолей, расположенных в брюшной полости и забрюшинном пространстве на исследуемом уровне. Предварительная подготовка перед проведением УЗИ не проводилась.

Результаты. В ходе комплексного ультразвукового исследования у 46 пациентов были выявлены злокачественные опухоли, которые ранее не были диагностированы клинически и инструментально. «Случайные находки» – опухоли обнаружены в толстом кишечнике в 14 случаях, тонком кишечнике – в 1, желудке – в 5, поджелудочной железе – в 1, желчном пузыре – в 2, селезенке – в 1, почках – в 3, надпочечниках – в 1, мочевом пузыре – в 4, простате – в 1, забрюшинном пространстве – в 1, яичниках – в 6, матке – в 6. Размеры выявляемых опухолей варьировали от 18 до 49 мм, что соответствовало 1-й и 2-й стадиям рака.

Полученные данные УЗИ были подтверждены методами компьютерной, магнитнорезонансной томографии, рентгеноконтрастными, эндоскопическими исследованиями, интраоперационно и оценены цитологически и гистологически. Целенаправленный поиск возможных новообразований занимал дополнительное время от 5 до 10 минут, что несопоставимо с затратами физического и психического здоровья больного, материальными вложениями на дорогостоящее лечение и реабилитацию при более запущенных стадиях рака, диагностируемых при клинически активно проявляющих себя опухолях. Выявление опухолей ранних стадий напрямую зависит от стажа и опыта врача ультразвуковой диагностики, особенностей подготовленности пациента к УЗИ, возможностей ультразвукового сканера, а также ультразвуковой морфологической структуры опухоли.

Заключение. Комплексное УЗИ органов брюшной полости позволяет выявлять злокачественные опухоли на ранней асимптомной или малосимптомной стадии, что имеет большое значение в их своевременной диагностике и лечении, а также прогнозе жизни пациента.

Ранняя диагностика кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии у больных со злокачественными новообразованиями с использованием радионуклидных методов исследования

Т.Л. Кравчук, В.И. Чернов, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, Ю.В. Белевич, В.В. Высоцкая, Е.И. Симолина

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», Томск
e-mail: Belevich-Yuliya@mail.ru

Цель. Сравнение диагностической эффективности равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ) и синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ) перфузионной томосцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПСМ) в оценке и прогнозе кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Изучены результаты у 40 больных РРВГ и 40 больных ЭКГ-ПСМ миокарда, получавших доксорубин-содержащую химиотерапию по поводу рака молочной

железы или агрессивных лимфом. Исследование проводилось трижды: до начала химиотерапии, непосредственно после введения первой дозы доксорубина в дозе 50 мг/м² и после достижения суммарной дозы доксорубина 200 мг/м².

Результаты. При анализе результатов исследования оказалось, что выявляемое на РРВГ снижение ФВЛЖ на 10% и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет с чувствительностью 43% и специфичностью 85% прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности, а при использовании такого метода, как ЭКГ-синхронизированная перфузионная томосцинтиграфия миокарда, снижение ФВЛЖ на 10% и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет с чувствительностью 50% и специфичностью 92% прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

Заключение. Несмотря на различия механизмов развития острой и кумулятивной кардиотоксичности, удалось показать, что выявляемые изменения с использованием радионуклидных методов исследования уже после первого введения доксорубина могут быть предсказывающим фактором развития хронической кардиотоксичности. Нами установлено, что применение Мельдония приводит к незначительному снижению процентного числа больных с явлениями острой кардиотоксичности – с 40 до 31%.

Новые аспекты лечения ювенильного респираторного папилломатоза

Э.О. Вязьменов, С.И. Сидоренко, Е.Н. Котова

Место работы: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ОСП РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
e-mails: hnodocor@gmail.com

Цель. Оценка эффективности эндоларингеального подслизистого введения Цидофовира (Вистид) у детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом.

Материалы и методы. Подслизистое введение данного препарата по данным зарубежных исследователей наиболее эффективно проводить в область роста папиллом после их удаления в дозе 0,1–0,2 мл (7 мг/мл). Кратность введения – 6 инъекций с интервалом в 1,5 месяца, что обеспечивает постоянное поддержание концентрации препарата. Введение препарата производится эндоскопической микроиглой во время прямой микроларингоскопии под контролем эндоскопа. В настоящее время полный курс прошли 15 детей. Критерии включения в исследование: 1) дети, страдающие ЮРП; 2) наличие распространенной формы рецидивирующего папилломатоза гортани (патологический процесс затрагивает два и более отдела гортани) с рецидивами более 5 раз в год; 3) дети старше 3 лет, родители которых подписали информированное согласие; 4) отсутствие клинического эффекта от противорецидивных препаратов стандартной схемы (рекомбинантные α -интерфероны) – межрецидивный промежуток менее 3 месяцев; 5) наличие антител к α -интерферону при исследовании интерферонового статуса. Критерии преждевременного прекращения исследования: 1. Развитие осложнений на Цидофавир (Вистид), требующих его отмены: гематурия, протеинурия; повышение уровня печеночных ферментов, билирубина в биохимическом анализе крови; нейтропения; отек гортани с явлениями стеноза 2–3 ст.; 2. При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для пациента; 3. На основании отзыва информированного согласия. После манипуляции проводилось наблюдение ребенка в условиях стационара в течение

5 суток с проведением общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови.

Результаты. Результаты лечения оценивались по следующим критериям эффективности: 1. Увеличение межрецидивного промежутка в 1,5 и более раза от среднего за время предыдущего наблюдения, регистрируемое на фоне введения Цидофовира. 2. Уменьшение степени дыхательной недостаточности (3 степени по классификации ВОЗ) по окончании межрецидивного промежутка. 3. Уменьшение распространенности процесса, контролируемое видеоларингоскопией до начала лечения, через 1,5 месяца от начала лечения, во время каждой последующей госпитализации для введения препарата и через 1,5 месяца после 6 инъекций. На фоне применения препарата Цидофовир отмечено увеличение периодов ремиссии; уменьшение/отсутствие роста папиллом. Побочных эффектов не отмечалось.

Заключение. Предварительные данные позволяют рекомендовать данный вид лечения для детей с тяжелыми распространенными формами ЮРП.

Клетки аденокарциномы MCF-7 поглощают рекомбинантный альфа-фетопротеин и транспортируют его в ядро

Г. М. Соболева, И. В. Дудич, Л. Н. Семенова, Е. И. Дудич

Место работы: ОАО «Институт инженерной иммунологии», Москва

e-mail: promateam@mail.ru

Цель. Повышение эффективности и снижение токсичности химиотерапии продолжает оставаться ведущей проблемой в онкологии. Одним из подходов является поиск специфических транспортных систем, доставляющих химиопрепарат к клеткам-мишеням. Альфа-фетопротеин (АФП) – это онкофетальный белок, являющийся маркером опухолей печени и репродуктивной системы. Рецепторы к АФП экспрессируются клетками многих видов злокачественных опухолей.

Изучение механизмов взаимодействия АФП со злокачественными клетками позволит принять решение о возможности использования его для специфической транспортировки химиопрепаратов. В данной работе изучается взаимодействие рекомбинантного АФП, меченного флуоресцентной меткой, с клетками аденокарциномы MCF-7, культивируемыми *in vitro*.

Материалы и методы. Рекомбинантный АФП и АФП, меченный флуоресцентной меткой флуоресцеина-изотиоцианатом FITC был получен, как описано Dudich et al. (Protein Expr Purif. 2012). Клетки аденокарциномы MCF-7 были приобретены в Российской Коллекции Культур Клеток (РККК) и культивировались *in vitro* в соответствии с рекомендациями производителя.

В эксперименте клетки MCF-7 инкубировались в присутствии АФП, меченного FITC (10 и 100 мкг/мл) в течение 30 мин. при 37 °C, 5% CO₂. Контрольные клетки инкубировались в присутствии FITC (5 мкг/мл) или без добавок. Результаты документировались с помощью флуоресцентного микроскопа Aiolmager D1 (Zeiss, USA), с характеристиками фильтра: excitation 485 nm, emission 511 nm.

Результаты. На микрофотографиях клеток MCF-7, инкубированных в присутствии АФП, меченного FITC (10 и 100 мкг/мл), заметна флуоресцирующая цитоплазма и ярко флуоресцирующие ядра, причем этот эффект более заметен при большей концентрации АФП. В контрольных клетках такого эффекта не наблюдается.

Заключение. На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что рекомбинантный АФП поглощается злокачественными клетками MCF-7 и транспортируется в ядра. Требуется дополнительные исследования для того, чтобы сделать вывод о возможности использования рекомбинантного АФП в качестве специфического носителя для химиопрепаратов, имеющих биохимические мишени с внутриядерной локализацией.