

ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

СОДЕРЖАНИЕ

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	235
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	237
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	240
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	245
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	249
ОНКОХИРУРГИЯ.....	253
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	253
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	257
САРКОМЫ.....	259
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	259
ОНКОГЕНЕТИКА	263
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ	267
МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ	269
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	270
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	271
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	276
ДРУГОЕ	281

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ**Молекулярное исследование и клинко-морфологические особенности у больных подногтевой меланомой в России***М. Ю. Мяснянкин***Место работы:** НИЦ «Эко-безопасность», Санкт-Петербург
e-mail: oncologmisha@gmail.com

Цель. Выявление мутаций, клинических и морфологических особенностей у больных подногтевой меланомой (ПМ), позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены данные патологоанатомического архива НИИ онкологии им. Петрова (Санкт-Петербург) за период 1991–2017 гг. Выявлено 44 случая с диагнозом ПМ. Для исследования были рассмотрены только случаи с сохраненными клиническими данными (n=40). Выделение ДНК было успешной для 33 из этих 40 образцов. С помощью биологических микрочипов была установлена частота соматических мутаций в генах BRAF, NRAS, KIT, GNAQ и GNA11. Образцы с мутацией анализировали на наличие амплификации измененного аллеля путем оценки отношения мутантного/нормального сигнала секвенированием в электрофореграммах. Отдаленные результаты лечения изучены с помощью метода Kaplan – Meier. Для определения независимых факторов, использованы методы однофакторного (Log-rank test) и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox).

Результаты. Наиболее важными клинко-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ являются значительная длительность анамнеза, распространение на ногтевой валик (32,5%), локализация новообразования на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентигинозного типа (67,5%), IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Образцы с мутацией BRAF существенно не отличались от мутационных негативных опухолей по отношению к пролиферативному индексу Ki-67 или иммуногистохимическому признаку для экспрессии BRAF. Частота мутаций в гене NRAS достоверно не отличается, однако при ПМ выше доля в соматических мутаций во 2-й экзоне, а при 3М – в 3-й экзоне (p=0,04). Показатель 5-летней общей выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47%, (безрецидивной выживаемости – 40 %).

Заключение. 1. Факторами прогноза заболевания являются возраст пациентов, уровень инвазии по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги. 2. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей (p=0,0001). 3. По сравнению с меланомой других локализацией в целом, при ПМ мутации в гене BRAF встречаются реже (p<0,0001). 4. Это исследование добавляет доказательства того, что значительная часть ПМ несут терапевтически значимую мутацию в онкогене BRAF.

Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном-α у больных грибовидным микозом: семилетнее 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. Сече-*нова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва***e-mail:** grekova_kate@mail.ru

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 четырехразового 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 мес.).

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 мес. 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.

Дифференциальная неинвазивная диагностика новообразований кожи*С. В. Козлов¹, В. П. Захаров², А. Е. Орлов³, О. И. Каганов¹, А. А. Морятков¹, И. А. Братченко², Д. Н. Артемьев², Д. А. Кассиров³*

Место работы: ¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ²ФГОУ ВПО Самара; ³ГБУЗ СОКОД, Самара
e-mail: ama78@mail.ru

Цель – снизить смертность от меланомы кожи за счет повышения показателя ранней диагностики и новых подходов уточняющей диагностики.

Материалы и методы. После изучения существующих методов диагностики было решено изучить диагностические возможности гиперспектрального анализа изображения (ГВ) и спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Для разработки собственной методики был проведен экспериментальный этап – анализ образцов тканей опухолей человека, полученных после хирургического лечения, далее исследование новообразований у пациентов непосредственно перед хирургическим лечением.

Работу выполняли путем регистрации отраженного от изучаемой поверхности кожи пучка мало интенсивно лазерного излучения видимого диапазона (СКР) и регистрации изображения камерой ГВ. Анализ изображения проходит автоматически по заранее разработанному алгоритму. Таким образом, был разработан и предложен новый способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи.

Результаты. После анализа результатов исследования, в котором приняли участие 212 пациентов с различными опухолями (меланома и рак кожи, доброкачественные новообразования), получены показатели чувствительности и специфичности метода СКР до 95 и 92%; ГВ с компьютерным анализом изображения также показала потенциальные возможности в активной и дифференциальной диагностики в том числе пигментных новообразований.

Заключение. Предложенные методы диагностики отличаются безопасностью, не требуют инвазивных вмешательств, лишены субъективных критериев и показывают высокие решающие способности.

НКТ-клетки как маркер раннего прогрессирования при вакцинотерапии пациентов с меланомой кожи

А.А. Борунова, Г.З. Чкадуа, З.Г. Кадагидзе, О.В. Короткова, А.И. Черткова, Е.Г. Славина, Д.В. Табаков, Э.К. Шоуа, И.Н. Михайлова, Н.Н. Петенко, Л.В. Демидов, Т.Н. Заботина

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

Цель. Состояние иммунной системы до начала иммунотерапии аутологичными дендритными клетками (ДК) является основой эффективности проводимого лечения. В структуре линейных популяций (Т-, В- и НК) лимфоцитов НКТ-клетки занимают особое место, экспрессируя на своей поверхности одновременно антигены и НК-клеток и Т-лимфоцитов.

Функционально они могут проявлять как цитотоксическую, так и регуляторную активность. Целью данного исследования было определить значение популяции НКТ-клеток как фактора прогноза для пациентов, не имеющих клинических признаков заболевания, после радикального хирургического вмешательства, получавших вакцинотерапию в профилактическом режиме.

Материалы и методы. В исследование включены 44 пациента с метастатической меланомой кожи после радикального хирургического вмешательства, в возрасте от 24 до 75 лет (в среднем 52 года), мужчины/женщины = 23/21. Вакцинотерапия ДК, нагруженными опухолевым лизатом, проводилась

амбулаторно и включала в себя вводную фазу – 4 вакцинации с интервалом 2 нед., и поддерживающую – введение каждые 4 нед.

Терапия продолжалась до объективного прогрессирования. Максимальный период наблюдения составил 10 лет. Иммунологический мониторинг осуществлялся каждые 4 нед. в течение 6 мес., затем 1 раз в 3 мес. и для пациентов получавших вакцинотерапию более 3 лет – 1–2 раза в год. Иммунологическое исследование представляло собой многоцветное фенотипирование лимфоцитов периферической крови (характеристика линейных популяций, активационного статуса, функциональной активности эффекторного звена иммунитета, минорные субпопуляции) методом проточной цитометрии.

Результаты. Анализ популяции НКТ клеток до начала терапии показал, что у 40% больных (18/44) их количество превышало показатели нормы (0–10%) и составило в среднем 17,8% (95% ДИ 14,8–20,6%). В процессе терапии у всех больных с высоким исходным значением НКТ отмечалось прогрессирование заболевания в период до 1 года. У больных с безрецидивным течением заболевания в процессе вакцинотерапии до начала лечения количество НКТ-лимфоцитов не превышало показатели нормы.

В группе больных с прогрессированием на фоне терапии только у 6 из 24 (25%) количество НКТ было в пределах нормальных показателей, а у большинства больных 18/24 (75%) эта субпопуляция клеток превышала 10%-й уровень. Медиана времени до прогрессирования у пациентов с высоким уровнем НКТ клеток до начала терапии была в 7,8 раза меньше чем у пациентов с нормальным уровнем (5,4% (95% ДИ 4,2–6,6%)), и составила 8,2 мес. (95% ДИ 2,5–13,8) vs 62,5 мес. (95% ДИ 40,0–84,0) соответственно.

Заключение. Увеличение количества НКТ клеток до начала вакцинотерапии является неблагоприятным фактором и может быть применимо как маркер раннего прогрессирования для пациентов с метастатической меланомой кожи после радикального хирургического вмешательства.

Отдаленные результаты неoadъювантной фотодинамической терапии и хирургического лечения больных меланомой кожи

М.Ю. Мяснянкин

Место работы: НИЦ «Эко-безопасность», Санкт-Петербург

e-mail: oncologmisha@gmail.com

Цель. Изучение лечебного патоморфоза и клинической эффективности комбинированной с хирургическим лечением неoadъювантной фотодинамической терапии (неоФДТ) у больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 460 больных меланомой кожи (пациенты I–III стадии). В основную группу включено 55 пациентов, у которых до хирургического лечения проведена неоФДТ (лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, мощность на выходе 1,25 Вт, плотность мощности излучения на поверхности опухоли 0,15 Вт/см², доза фотосенсибилизатора («радахлорин») 50,0 мг, общая поглощенная световая доза 300 Дж/см²); в контрольную – 405 больных, которым выполнено только оперативное лечение. Достоверных различий между группами по полу, возрасту, клинко-морфологическим характеристикам, стадии заболевания не было. Оценка иммунокомпетентных клеток в крови проводилась до лечения, через 7 дней после операции на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm) (BD Biosciense).

Проведено ИГХ исследование с SOX10, маркеров локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелперов CD4, Т-киллеров CD8), апоптотической гибели (bcl2, p53), деструкции сосудов (CD31). Отдаленные результаты лечения изучены с помощью метода Kaplan – Meier.

Результаты. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости у пациентов основной группы составили 96 и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов – 72 и 62% соответственно ($p=0,02$). При анализе иммунного статуса в 1-й, в отличие от группы сравнения, выявлено статистически значимое повышение содержания иммунокомпетентных клеток: CD3 CD19- ($p=0,019$), CD3 CD8 ($p=0,026$), CD3 CD4 HLADR ($p=0,05$), CD3-CD16 CD56 ($p=0,002$), CD19 CD3- ($p=0,021$). На срезах, иммуноокрашенных на CD31, отчетливо определялась выраженная неоднородность распределения в перитуморальной области кровеносных сосудов. Положительный результат окрашивания p53 выявлен в 23% случаях, bcl2 – в 75%. Среднее содержание в перитуморальной области опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) CD4 и CD8, 357 и 423.

Заключение. Фотодинамическое действие обусловлено разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток путем апоптоза и некроза, локальной иммуномодуляцией, способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания.

Опыт лечения anti-PD-1: от мировых стандартов к индивидуализации лечения в реальной клинической практике

Н.В. Жукова¹, Р.В. Орлова^{1,2}, Н.Ю. Антимоник¹, С.И. Кутукова^{1,3}, Н.П. Беляк¹, Н.В. Попова¹, С.П. Эрднеев¹, Е.Ю. Зорина¹

Место работы: ¹Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Санкт-Петербург; ³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

e-mail: natalia-zhukova@yandex.ru

Цель. Заболеваемость и смертность меланомой кожи в мире и в России ежегодно растет. Остается высокой и доля пациентов с меланомой кожи поздних стадий, что определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания. К сожалению, стандартная химиотерапия в лечении метастатической меланомы, как известно, имеет минимальную эффективность. Возможность использования современных препаратов в реальной клинической практике для лечения этой когорты пациентов остается актуальным вопросом современной клинической онкологии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 12 пациентов с диагнозом диссеминированной меланомы кожи, получавшие лечение в СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2002 г. по настоящее время. В рамках терапии диссеминированного процесса пациенты получили от 1 до 4 линий лечения цитостатиками и таргетными препаратами (дакарбазин, паклитаксел, карбоплатин, комбинация iBRAF и iMEK, интерферон, ипилимумаб). Причем следует особенно отметить, что 9 пациентов из 12 (75,0%) в рамках предшествовавшего лечения получали ипилимумаб.

Время от момента регистрации IV стадии заболевания до начала терапии ниволумабом варьировалось от 4 до 31 мес. Медиана времени до начала анти-PD-1-терапии составила 14,5 мес. (95% ДИ – 5,69–23,00). На этапе исходной оценки (на момент начала терапии ниволумабом) всем пациентам выполнены стандартные клинико-диагностические процедуры с определением уровня ЛДГ в сыворотке крови, а также был произведен расчет нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарного (ТЛИ) индексов для оценки изначального иммунологического статуса и возможной корреляции с ответом опухоли на проводимое лечение.

Результаты. К настоящему моменту времени (июнь 2018) только у 3 (25%) пациентов из 12 зарегистрировано прогрессирование процесса. Время наблюдения за пациентами от начала лечения ниволумабом составило от 15 до 37 мес. Медиана времени без прогрессирования еще не достигнута. Среднее время без прогрессирования на этапе данного анализа составляет $25,75 \pm 3,13$ мес. (95% ДИ – 19,61–31,89). Медиана общей выживаемости также еще не достигнута: живы 10 (83,33%) из 12 пациентов. Причем следует отметить, что однолетняя общая выживаемость также составила 83,33%: 10 пациентов, получавших ниволумаб, живут более 12 мес.

В связи с малым числом пациентов и событий корреляционный анализ влияния уровня ЛДГ, НЛИ, ТЛИ в настоящий момент не демонстрирует значимых зависимостей. В последующем планируется обосновать их предиктивную значимость. Представляется клинический случай лечения пациента с метастатической меланомой, у которого достигнут эффект (частичный регресс) на фоне прогрессирования заболевания после 4 линий терапии, включая ипилимумаб. Через 2 года от начала терапии ниволумабом на фоне стабилизации метастатического процесса в легких, выявлено появление нового очага – метастатическое поражение левого надпочечника, подтвержденное морфологически с помощью тонкоигольной биопсии при эндосонографии (чреспищеводном ультразвуковом исследовании). Учитывая продолженный рост в динамике мтс-очага в надпочечнике с 27×25 мм до 57×51 мм на фоне стабильной КТ-картины очагов в легких, 11.12.2017 выполнено циторедуктивное хирургическое лечение – лапароскопическая адреналэктомия слева. На данный момент (июнь 2018) больной получил 70 введений ниволумаба. Пациент продолжает получать anti-PD1-терапию, проводится контрольное обследование метастатических очагов в динамике по данным КТ.

Заключение. Проведенный нами анализ подтверждает, что лечение метастатической меланомы с применением современных методов лечения и индивидуального подхода к пациенту является актуальной задачей клинической онкологии.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностическое значение вакуумно-аспирационной биопсии для выявления рака молочной железы в 3-й и 4-й категориях по шкале BI-RADS

С.С. Скурихин, О.Л. Чагунава, Ю.В. Суворова

Место работы: ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, Санкт-Петербург

e-mail: mollimed@yandex.ru

Цель. Оценка диагностической значимости проведения вакуумно-аспирационных биопсий с целью выявления рака молочной железы у пациенток с очаговыми образованиями 3-1 и 4-1 категории по шкале BI-RADS.

Материалы и методы. В период с августа по декабрь 2016 г. в СПб больнице РАН проведено 50 вакуумно-аспирационных резекций у пациенток с очаговыми дисплазиями молочных желез 3-й и 4-й категорий по шкале BI-RADS. По результатам ультразвуковой диагностики и маммографии выявленные образования распределились следующим образом: 38 из 50 (76%) отнесены к категории В3. В категорию В4а попали 7 случаев (14%), а в категорию В4b-5 – 5 (10%). У 21 пациентки (42%) выявленные образования являлись непальпируемыми. Средний возраст женщин составил от 22 до 51 года ($35,1 \pm 2,6$ лет). Размер удаленных образований составил от 4 до 30 мм ($13,1 \pm 1,87$ мм).

Результаты. В ходе проведения процедуры осложнений не зафиксировано. Ни одна из пациенток не отметила развития болевого синдрома как во время вмешательства, так и через 30 мин. после его окончания. По данным УЗ-контроля, через 30 мин. в 100% случаев произошло местное развитие гематомы соответствующее объему удаленной ткани, при этом ткань образований удалена полностью. При контрольном осмотре через 24 часа у 4 пациенток произошло развитие разлитой, ненапряженной гематомы, занимающей до 2/3 поверхности молочной железы. По результатам гистологических исследований в 94% ($n=47$) случаев атипии не выявлено и данная процедура явилась лечебно-диагностической, что позволило пациенткам избежать открытого хирургического вмешательства. В 6% ($n=3$) диагностирован инвазивный протоковый рак молочной железы. Все случаи выявлены в 3-й категории по шкале BI-RADS.

Заключение. Метод вакуумно-аспирационной биопсии повышает качество диагностики за счет объема удаленной ткани. Выявление рака в категориях с низкими рисками по шкале BI-RADS доказывает необходимость проведения этой процедуры у данной категории пациенток.

Навигационная система DeclipseSPECT для интраоперационной визуализации «сигнальных» лимфоузлов при злокачественных опухолях различных локализаций, личный опыт применения

А. О. Гладышев, В. А. Кондратович

Место работы: УЗ «МГКОД», Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Минск, Республика Беларусь
e-mail: gladyshev1972@mail.ru

Цель. Оценить эффективность применения навигационной системы DeclipseSPECT для интраоперационной визуализации сигнальных лимфоузлов при опухолях различных локализаций.

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациентов, оперированных в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД). Из них по поводу рака молочной железы – 16, меланомы кожи – 4, рака тела матки – 2, рака вульвы – 1, рака щитовидной железы – 3. Средний возраст составил $51,4 \pm 3,2$ года. При дооперационном обследовании данных за метастатическое поражение регионарных лимфоузлов не получено. Для проведения исследования использовался изотоп технеция ^{99m}Tc -СЕНТИ-СЦИНТ, который вводили за 2 часа до операции в зону первичной опухоли. С помощью системы DeclipseSPECT

интраоперационно выполнялась детекция сигнальных лимфатических узлов, после чего производилась их эксцизионная биопсия. Сигнальные лимфатические узлы были подвергнуты срочному цитоморфологическому исследованию.

Результаты. Визуализировать сигнальный лимфоузел удалось в 100% случаев, что было подтверждено сканированием удаленного лимфатического узла *in vitro*. Ложнонегативные результаты при раке молочной железы были получены в 3 случаях из 16. Ложноположительных результатов не было. При меланоме кожи, раке тела матки и вульвы данные срочного и окончательного исследования сигнального лимфоузла совпали в 100% случаев. Неинформативным метод оказался для определения метастазов рака щитовидной железы в сигнальных лимфоузлах.

Заключение. Навигационная система DeclipseSPECT, основанная на изотоп-ассоциированном методе детекции, позволяет точно определить локализацию всех сигнальных лимфоузлов в формате 3-D и добиться максимальной точности при их эксцизии при раке молочной железы, раке вульвы и тела матки, а также при меланоме кожи. Неудовлетворительные результаты, полученные при использовании системы у пациентов с раком щитовидной железы, объясняются наличием нескольких сигнальных лимфоузлов для этой опухоли в связи с большим числом лимфоколлекторов в области шеи.

Особенности иммунофенотипа костного мозга при ДОК-положительном статусе у пациентов с люминальным раком молочной железы

Д. А. Рябчиков, И. А. Дудина, И. К. Воротников, О. А. Безнос, Д. А. Денчик, С. В. Чулкова, Н. Н. Туныцын

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

Цель. Определить частоту выявления диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ) у пациентов с люминальным раком молочной железы (РМЖ), а также их связь с некоторыми клиническими (размер, стадия, подтип, Ki-67) и иммунофенотипическими (субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток; HLA-1, HLA-DR, CD71) параметрами первичной опухоли и КМ.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись образцы КМ 65 пациентов, которые были получены при стеральной пункции во время плановой операции. ДОК-положительный статус имели 26 пациентов, ДОК-отрицательный статус – 39 пациентов. Для определения иммунологических характеристик КМ и наличия в нем ДОК использовались как стандартные цитологические методы, так и иммунофлюоресцентный анализ с применением моноклональных антител (МКА) к цитокератинам CAM 5.2 (Becton Dickinson, США) и KL-1 (Immunotech, Франция). Впервые в РФ при использовании акустического фокусирующего цитометра Attune была повышена чувствительность метода обнаружения ДОК до уровня 1×10^{-7} миелокариоцитов.

Результаты. В КМ ДОК были обнаружены у 40% пациентов, причем полученный результат не коррелировал ни со стадией опухолевого процесса, ни со степенью злокачественности. CD8-клетки были единственной субпопуляцией лимфоцитов КМ, статистически значимо связанной с ДОК. Уровень CD8-лимфоцитов у пациентов с ДОК был достоверно ниже и составил 39,2 против 48,1% у пациентов, не имеющих ДОК ($p=0,011$). Также было выявлено статистически значимое снижение уровня миелокариоцитов (или показателя кле-

точности) в исследуемой группе: их число при наличии ДОК в КМ было в 1,6 раз ниже и составило 57 против 94 тыс/мкл при ДОК-негативном статусе ($p=0,007$). Другие параметры миелограммы не имели статистически значимых различий, не было обнаружено существенных корреляций между наличием ДОК и иммунофенотипом РМЖ (HLA-I: $p=0,74$, HLA-DR: $p=0,93$, CD71: $p=0,46$).

Заключение. Наличие ДОК более взаимосвязано с показателями миелограммы и субпопуляцией лимфоцитов КМ, чем с клиническими характеристиками опухоли, что указывает на более глубокие, молекулярно-генетические и иммунологические взаимоотношения между ДОК, иммунной системой организма и первичной опухолью. Баланс между CD8 лимфоцитами и ДОК – один из возможных механизмов персистенции ДОК.

Результатом этого взаимодействия может быть как появление отдаленных метастазов и прогрессирование заболевания (преобладание эффектов ДОК), так и, наоборот, полный контроль и ремиссия (преобладание эффектов CD8 лимфоцитов). Конечно, по результатам нашего исследования мы не можем судить о том, что ДОК «притесняют» популяции гемопоэтических стволовых клеток. Но совершенно точно, что костномозговые ниши, занимаемые ДОК, как минимум перекрываются с нишами гемопоэтических стволовых клеток. Анализ ДОК, их микроокружения, особенностей первичной опухоли может стать ключом к пониманию феноменов опухолевого покоя и персистенции ДОК, а терапия, направленная на уничтожение ДОК и активацию CD8 лимфоцитов в КМ, – стратегия будущего в лечении и профилактике РМЖ.

Значение экспрессии генов сомато-стволового перехода в прогрессии рака молочной железы

М.К. Ибрагимова^{1,2}, М.М. Цыганов^{1,2}, И.В. Дерюшева¹, Е.М. Слонимская^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,2}

Место работы: ¹НИИ онкологии Томский НИМЦ, Томск; ²НИ Томский государственный университет, Томск; ³ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск

e-mail: imk185@yandex.ru

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности НХТ и безметастатической выживаемости больных РМЖ на основе изучения наличия амплификационных клонов в первичной опухоли больных и оценке экспрессии генов сомато-стволового перехода.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ IIA–IIIB (T1–4N0–3M0), возраст 26–68 лет (средний возраст 47,43±0,78 лет). Материалом для исследования служили парные образцы биопсийного материала до лечения для каждого из пациентов. Была выделена ДНК и РНК из исследуемого материала при помощи наборов QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany) и RNeasy mini kit plus (Qiagen, Germany) соответственно. Наличие амплификаций определялось в вышеуказанных регионах с использованием микроматрицы CytoScan HD Array (Affymetrix, USA). Экспрессию генов сомато-стволового перехода оценивали при помощи метода обратного транскрип-тазной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan.

Результаты. Была показана гиперэкспрессия в резидуальной опухоли после НХТ генов сомато-стволового перехода (TERT; OCT3; SMO; MYC; SNAI2; MOB3B; TGFBR1; KLF4; BMI1; VIM; FLT3; LAT; SMAD2; LMNB2; KLF1; TGFb) у больных с развившимися впоследствии метастазами. Установлено, что у боль-

ных без метастазов до лечения гиперэкспрессированы 5 генов: OCT3; BMI1; LMNB2; TGFb1 и FLT3; у больных с метастазами до лечения гиперэкспрессированы 7 генов: OCT3; BMI1; LMNB2; TGFb1; TERT; SNAI2; TGFBR1. После проведения НХТ в остаточной резидуальной опухоли больных без гематогенных метастазов частота гиперэкспрессированных генов не меняется. У больных с метастазами после НХТ в остаточной резидуальной опухоли гиперэкспрессированы 14 из 16 изученных генов, кроме KLF1 и SMAD2. При этом было показано, что при гиперэкспрессии в остаточной резидуальной опухоли трех генов OCT3, LAT и LMNB2 у 69% больных (11/16) зарегистрировано возникновение гематогенных метастазов. При гипокспрессии хотя бы одного из этих генов 5-летняя безметастатическая выживаемость составляет 94% (34/36). В докладе будут также представлены данные об экспрессии изученных генов сомато-стволового перехода в первичной культуре опухолевых клеток.

Заключение. Получена модель прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования на основе анализа экспрессии 16 генов сомато-стволового перехода. Чувствительность прогноза метастазирования составляет 69%, специфичность – 94%, диагностическая точность – 82%. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203.

Железодефицитные синдромы у онкологических больных раком молочной железы до лечения

В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, М.М. Добровольская, И.И. Матвеева, Т.Ю. Харитиди, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой, А.А. Бобрышев

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

e-mail: bld51@list.ru

Цель. Ранняя диагностика АС у больных РМЖ до лечения на основе современных методов исследования метаболизма железа.

Материалы и методы. Исследование проведено у 124 пациенток с РМЖ, поступивших на лечение в клинику НМИЦ с 2009 по 2017 г. Средний возраст 52,1±1,8 года. Контрольная группа – 25 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Расширенный клинический анализ крови, в том числе среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE), выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100. Ферритин (ФР), растворимые рецепторы трансферрина (рТФ), эритропоэтин (ЭПО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гепсидин-25 (ГП25) и прогепсидин (ПРОП) определяли методом ИФА. Всем пациенткам выполнялась прямая проба Кумбса (гелевый тест). Определение железа (Ж) проводилось колориметрическим методом при помощи набора реактивов «Iron Gen. 2», уровень трансферрина (ТФР) был получен комплексонометрическим методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем «Tina-quant Transferrin ver. 2» на автоматическом анализаторе Cobas c501 (Roche).

Результаты. Концентрация HGB в контрольной группе составила в среднем 137±12,9 г/л, RET-HE=28,7±2,1 пг, Ж=15,6±1,7 мкмоль/л, ТФР=246,3±11,6 мг/дл, рТФР=0,9±0,08 мкг/мл, ФР=79,3±6,9 нг/мл, ГП25=4,3±0,7 нг/мл, ПРОП=99,8±9,3 нг/мл, ЭПО=15,4±3,7 мЕ/мл, ИЛ-6=2,2±0,3 пг/мл. При анализе показателей клинического анализа крови было выделено две группы пациенток РМЖ. Первая – с нормальными показателями красной крови (98 человек 79,1%), вторая – с АС (26 человек, 20,9%). В первой группе в большинстве случаев показатели были в пределах нормы.

У части пациенток РМЖ концентрация ФР, ГП25 была ниже границы нормы, а рТФР, ТФР – на верхней, что не исключало латентной стадии ЖДА. У единичных пациенток показатели ФР, ГП25 значительно превышали верхнюю границу нормы, что свидетельствовало об избытке Ж, а возможно, о функциональном дефиците Ж. Во второй группе с АС уровень HGB колебался от 69 до 115 г/л, в среднем по группе составил $92,4 \pm 5$, г/л, преобладали больные первой и второй степени тяжести АС. АС был расценен как истинная ЖДА, о чем свидетельствовали низкие концентрации RET-HE ($22,4 \pm 2,7$ пг), Ж ($5,2 \pm 0,7$ мкмоль/л), ФР ($13,1 \pm 2,7$ нг/мл), ГП25 ($0,9 \pm 0,05$ нг/мл), ПРОГП ($5,1 \pm 1,9$ нг/мл) и высокие ТФР ($346,3 \pm 9,5$ мг/дл), рТФР ($3,1 \pm 0,3$ мкг/мл) по сравнению с контролем и показателями первой группы без АС. При ЖДА уровень ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 пг/мл ($0,8 \pm 0,4$ пг/мл), что достоверно ниже, чем в контрольной группе. Однако встречались единичные случаи высокой экспрессии ИЛ-6 как у пациентов с ЖДА, так и в группе без АС. Анализ показателей ЭПО у пациентов с АС выявил повышение более 100 МЕ/мл у 11 (42,3%) человек с колебаниями от 107 до 327 МЕ/мл. У 15 (57,7%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43,0 МЕ/мл ($18,1 \pm 3,8$ МЕ/мл), медиана – 10,5 МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени тяжести анемии.

Заключение. Показана высокая значимость методов объективной оценки запасов железа в организме и адекватного гормонального ответа на степень анемии у пациентов РМЖ. Планируются дальнейшие исследования ГП25, ИЛ-6 с целью определения их роли в терапевтической тактике при коррекции анемии.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Высококкачественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (G3): возможности хирургического метода

Ю.И. Патютко, О.Н. Соловьева, В.В. Делекторская, Д.В. Подлужный

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: Olesya.soloveva.1983@inbox.ru

Цель. Оценить результаты хирургического лечения больных нейроэндокринными неоплазиями поджелудочной железы (ПЖ) высокой степени злокачественности.

Материалы и методы. Хирургическое лечение по поводу нейроэндокринных опухолей ПЖ в нашей клинике проведено 130 пациентам, из них у 20 (15%) индекс пролиферации Ki-67 в опухолевых клетках был более 20%. У 16 больных диагностированы высокодифференцированные опухоли высокой степени злокачественности с индексом пролиферации Ki-67 от 20 до 5% в соответствии с новой редакцией классификации (ВОЗ 2017 г.). У 6 нейроэндокринные неоплазии с индексом пролиферации Ki-67 свыше 55% – нейроэндокринный рак. Выполнялись следующие варианты операций: дистальная резекция ПЖ – 15 (75%) пациентов; гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) – 3 (15%) пациента; панкреатэктомию с резекцией магистральных сосудов – 2 (10%) пациента. Комбинированные операции с резекцией магистральных сосудов, левого надпочечника, ободочной кишки, гастрэктомией, овариэктомией, нефрэктомией, включая 7 симультанных резекций печени по поводу синхронных метастазов в печени, выполнены 15 (75%) больным.

Результаты. Послеоперационные осложнения развились у 9 (45%) больных. Летальных исходов нет. Показатели общей выживаемости в объединенной группе неоплазий высокой степени злокачественности категории G3 обусловило 5-летнюю выживаемость 50%, безрецидивную – 14%. При этом в группе НЭО ПЖ G3 достигнута 5-летняя выживаемость 39%, в группе НЭР средняя продолжительность жизни составила 11,6 мес.

Заключение. Для пациентов нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы хирургическое лечение является основным и единственным методом, который обеспечивает существенное увеличение продолжительности жизни. Больные нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы высокой степени злокачественности (G3), включая нейроэндокринный рак, представляют отдельную группу. Хирургическое лечение пациентов НЭО ПЖ категории G3 в составе комбинированной терапии обеспечило удовлетворительные показатели выживаемости, оперативное лечение пациентов НЭР ПЖ целесообразно только в отсутствие нерезектабельных отдаленных метастазов, при условии выполнения микроскопической радикальной операции и аналогично тактике при протоковой аденокарциноме.

Отдаленные результаты как важнейший показатель эффективности экстренных резекционных вмешательств при осложненном раке правой и левой половины ободочной кишки

С.Н. Щаева

Место работы: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск
e-mail: shaeva30@mail.ru

Цель. Оценить показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости у больных с осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки, перенесших экстренные резекционные вмешательства.

Материалы и методы. В исследование включены данные о больных с urgentными осложнениями рака правой и левой половины ободочной кишки, перенесших экстренные резекционные вмешательства в период с января 2001 по декабрь 2013 г. в трех общехирургических отделениях, колопроктологическом и отделении абдоминальной онкологии г. Смоленска, являющихся клиническими базами Смоленского государственного медицинского университета. Типы резекции: правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, сегментарная резекция, операция по типу Гартмана, операция Лахей. Количество удаленных лимфатических узлов и резекционный статус были использованы в качестве показателей адекватности онкологической резекции. Исследовалась 5-летняя ОВ и БРВ.

Результаты. Резекционных вмешательств выполнено в количестве 501. Статистически значимые различия выявлены и по резекционному статусу: статус R1 наблюдался чаще при экстренных резекционных вмешательствах у больных с правосторонней локализацией рака ободочной кишки – 20,8% по сравнению с левосторонней – 6,9% ($p < 0,05$). Среднее количество исследованных лимфатических узлов при правосторонней локализации составило – $4,6 \pm 2$, левосторонней – $5,3 \pm 3$ ($p = 0,18$). При левосторонней локализации опухоли больше выполнено операций с удалением опухоли на втором этапе – в 32% случаев по сравнению с правосторонней локализацией – 13% наблюдений, и выполнялись они чаще в специализированных стационарах. Различий между

группами по количеству больных получивших адъювантное лечение не наблюдалось ($p=0,11$). В сравниваемых группах для больных с осложненным раком ободочной кишки со II, IIIB, IIIC стадиями заболевания статистически значимые различия выявлены по ОВ ($p=0,007$, $p=0,0002$, $p=0,0001$ соответственно) и БРВ ($p=0,005$, $p=0,0003$, $p=0,0002$ соответственно) в связи с более высоким показателям при левосторонней локализации опухоли.

Заключение. Значимая разница, полученная в исследовании, связана с тем, что большая часть экстренных резекционных вмешательств при правосторонней локализации были одноэтапными и выполнялись в общехирургических стационарах, а не специализированных. Хотя тема выполнения двухэтапных экстренных хирургических вмешательств постоянно обсуждается, однако двухэтапные хирургические вмешательства при осложненном раке правой и левой половины ободочной кишки, по-прежнему считаются наиболее оптимальным вариантом.

Лечение больных с осложненным раком ободочной кишки должно быть последовательным, этапным, патогенетически обоснованным, и оперировать таких пациентов должны только в специализированных учреждениях, а стратегия лечения должна выстраиваться консилиумом специалистов разных специальностей

Изучение роли опухоль-ассоциированных фибробластов в развитии эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых клетках

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

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 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 – Е-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 методов 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 опухоль-стромальную коэволюцию и регуляцию опухолевой инвазии. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 17-00-00193.

Клинико-молекулярные параллели при колоректальном раке

У. Станоевич, В.К. Боженко, М. В. Захаренко, Т.В. Крашихина, В.А. Солодкий

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва

e-mail: 8158791@gmail.com

Цель. Поиск клинико-молекулярных связей при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Методом ПЦР в реальном времени проанализирован уровень экспрессии 64 генов: MGB1, CTSL2, BCL2, MYC, BIRC5, CCND1, NDRG1, CD68, Ki-67, TERT, HER2, PTEN, BAG1, PGR, CCNB1, ESR1, GRB7, MMP11, STK15, MYBL2, P16, SCUBE2, MMP9, GSTM1, GNLY, P14, IGF1, COX-2, IGF2, CYP19A, GREM1, MMP2, PAPP, MMP7, IL-2, MMP8, IL-2Ra, IL-6, IL-12a, IL-7, IL-15, IL-8, IL-1β, IL-10, TPA, IFN-γ, CD45, TNF-α, CD56, TGF-β, CD69, VEGFA121, BAX, VEGFA165, TLR2, VEGFA189, TLR4, HLA-G1, TLR7, HLA-G5, GATA3, LGALS1, LIF, LIFR), ответственных за ключевые процессы участвующие в патогенезе колоректального рака в 132 образцах первичной опухоли (ОП), и 129 образцах морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки (МНТ), полученных на расстоянии 15 см от опухоли у больного КРР.

Проводился поиск корреляционных связей между уровнем экспрессии изучаемых генов и различными клиническими параметрами заболевания и морфологическими характеристиками опухоли. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета StatSoft Statistica 10.

Результаты. Статистически значимых корреляционных связей между уровнем экспрессии изученных генов в исследованных группах образцов тканей больных КРР и такими параметрами, как возраст, пол, антропометрические особенности, первичная множественность и мультицентричность опухолевого роста, локализация опухоли и степень злокачественности, нами не выявлено. В то же время при исследовании ряда других параметров, таких как уровень инвазии опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, прогрессирование заболевания, выявлены существенные отличия в экспрессии большого количества изученных генов, причем как в ткани первичной опухоли, так и в морфологически неизменной ткани окружающей опухоль.

Заключение. Полученные корреляционные связи между уровнем экспрессии ряда генов и основными параметрами опухолевого роста в перспективе позволят в большей степени перейти к персонализированному подходу в диагностике, лечении и профилактике у пациентов КРР. Кроме того, с учетом выявленных изменений не только в ОП, но и в МНТ важнейшим прикладным направлением является дальнейшее изучение не только ткани опухоли, но и окружающих опухоль тканей, а также состояние макроорганизма в целом.

Профилактика массивной интраоперационной кровопотери при обширных резекциях печени по поводу метастазов колоректального рака

С.Л. Хайс, К.Г. Мамонтов, Е.В. Варнавский, А.К. Мамонтов
Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул
e-mail: khayss@mail.ru

Цель. Изучить возможность снижения интраоперационной кровопотери при использовании ультразвукового диссектора. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов обширных резекций печени у 210 пациентов. Больные были распределены на группы в зависимости от метода диссекции паренхимы печени: с использованием ультразвукового диссектора (n=81) и традиционным методом на зажимах (n=129). Пациентам из группы сравнения проводилась предоперационная внутриартериальная химиотерапии по схеме FOLFIRI, FOLFOX6 или FOLFOX6 бевацизумаб. Пациентам из основной группы дооперационная химиотерапия не проводилась.

Операции по поводу солитарных и единичных метастазов выполнены у 120 (57%), множественные – у 90 (43%) больных. Чаще отмечалось поражение правой доли печени – у 92 (44%), левой – у 23 (11%) пациентов. Билобарное поражение – у 95 (45%) больных. Синхронные метастазы диагностированы у 86 (41%) пациентов, метастазы – у 124 (59%). В 23 (11%) случаях наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые были удалены. Метастатические узлы размерами более 5 см наблюдались у 118 (56%) пациентов, менее 5 см – у 92 (44%) больных. Количество курсов периоперационной регионарной химиотерапии в сравниваемых группах достоверно не различалось.

Всем больным выполнены обширные резекции печени исключительно воротным способом. Объем выполненных однотипных операций в группах статистически не различался (p=0,25). Правосторонние гемигепатэктомии преобладали над левосторонними. При билобарном поражении выполнялась гемигепатэктомия в стандартном или расширенном варианте на стороне большего поражения с резекцией контрлатеральной доли или части печени. Подобные операции во всех группах выполнены у 43 (20%) пациентов. Расширенные гемигепатэктомии, включая перенесших расширенную гемигепатэктомию с резекцией оставшейся части печени, – у 58 (28%) пациентов.

Результаты. Выполнение транссекции паренхимы печени с использованием ультразвукового диссектора не привело к достоверному снижению интраоперационной кровопотери (p=0,35).

Заключение. Медиана интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах была 1065 и 1180 мл соответственно. Объем интраоперационной кровопотери достоверно возрастает от стандартной гемигепатэктомии к расширенной (p=0,0007). Резекция контрлатеральной доли не приводит к достоверному увеличению интраоперационной кровопотери по сравнению со стандартной операцией (p=0,005).

Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы

А.П. Кошель¹, Е.С. Дроздов², Т.В. Дибина³

Место работы: ¹ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича», Томск; ²ОГАУЗ «Томский област-

ной онкологический диспансер», Томск; ³ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», Северск, Томская область
e-mail: johnacro@list.ru

Цель. Разработка комбинированного метода дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы (КНПЖ), а также изучение роли нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (НЛИ) как диагностического критерия злокачественных КНПЖ.

Материалы и методы. Произведен ретроспективный анализ лечения 82 пациентов с КНПЖ, в том числе 30 (36,6%) мужчин и 52 (63,4%) женщины в возрасте от 21 до 79 лет (средний возраст – 56,5 лет). Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы с последующим морфологическим исследованием удаленных препаратов.

По гистологической структуре у 14 (17,2%) пациентов обнаружена внутритротоковая папиллярно муцинозная неоплазия, у 34 (41,4%) пациентов – серозная цистаденома и в 34 (41,4%) случаях – муцинозная цистаденома. У 62 пациентов по результатам гистологии диагностирован доброкачественный процесс, в 20 случаях обнаружены злокачественные образования на фоне КНПЖ. Произведен анализ НЛИ, уровня СА 19–9 в плазме крови, а также наличия контрастных внутрикистозных образований по данным компьютерной томографии как предикторов злокачественных КНПЖ.

НЛИ рассчитывали по стандартной методике путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лейкоцитов. Оптимальное пороговое значения НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ и диагностическую эффективность данного показателя оценивали с помощью рабочей характеристической кривой (ROC анализ), а также определением площади под кривой.

Результаты. Оптимальное пороговое значения НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ, по данным ROC-анализа, составило 1,975 (AUROC=0,671). В соответствии с полученными данными пациенты были разделены на две группы: со значением НЛИ ≤1,975 и >1,975. На основании проведенных исследований, оценки отношения шансов доказано, что наличие у пациента контрастных внутрикистозных образований по данным компьютерной томографии, повышение уровня СА 19–9 более 39 Ед/мл в плазме крови, а также уровня НЛИ >1,975 являются независимыми предикторами злокачественных КНПЖ со статистической значимостью. При сочетании всех трех критериев кистозное образование расценивается как злокачественное. Чувствительность, специфичность и общая точность разработанного комбинированного способа составляет 68,9, 93,1 и 86,2% соответственно.

Заключение. Разработанный комбинированный способ дифференциальной диагностики злокачественных КНПЖ является простым в применении, обладает достаточно высокой точностью. Показана корреляция НЛИ со злокачественными КНПЖ.

Оптимизация методики фармакотерапии больных гастроинтестинальными стромальными опухолями

С.Т. Адлейба, Л.М. Когония, А.В. Сидоров

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 или 800 мг с последующей оценкой эффективности оптимизации методики лекарственной терапии.

Результаты. Данное 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 высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода тандемной масс-спектрометрии для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных с ГИСО позволяет повысить эффективность терапии, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов.

Этапное лечение, принципы преемственности и онкологического радикализма при колоректальном раке, осложненном обструкционной кишечной непроходимостью

А. В. Шабунин, З. А. Багатель, И. Ю. Коржева, С. С. Лебедев
Место работы: Кафедра хирургии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ», Москва
e-mail: bagateliaz@mail.ru

Цель. Подтвердить целесообразность двухэтапного лечения больных колоректальным раком (КРР), осложненным обструкционной кишечной непроходимостью (ООТКН).

Материалы и методы. Обследовано 572 больных КРР, осложненным ООТКН: 247 экстренно госпитализированы в 2011–2013 гг. (I группа); 325 – в 2014–2017 гг. (II). Все больные комплексно обследованы с использованием лабораторных методов, рентгенологического и ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), фиброколоноскопии (ФКС).

У 46 больных ООТКН устранена консервативными методами, у 302 произведены резекционные вмешательства, у 141 сформированы стомы, у 83 установлены стенты. У 110 больных II группы через 0,5–6 мес. проведен 2-й этап лечения: плановая резекционная операция и химиотерапия или лучевая (ХТ/ЛТ). В I группе резекции чаще выполнялись экстренно (одноэтапное лечение), во II группе – в плановом порядке (на втором этапе). Проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных двух групп. Оценена трехлетняя выживаемость по Каплан – Мейеру.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 46,69% (I группа) и 21% (II группа) больных. Общая послеоперационная летальность была выше в I группе, чем во II: 26,11 и 10,33% соответственно. Количество удаленных во время плановой резекции (II группа) лимфатических узлов было больше, чем при экстренной резекции (I группа): 16 ± 2 и 4 ± 1 ед. соответственно ($p < 0,5$).

Локорегионарное рецидивирование после плановых резекций (II группа) в течение первого года развилось у 2,9% больных, второго года – у 4%, третьего – у 5%. Среди экстренно оперированных (I) показатели были выше: 10, 17,9 и 22,5% соответственно при $p < 0,05$. Во II группе в течение первого года отдаленные метастазы выявлены у 9,7% больных, второго – у 14,1%, третьего – у 22,2%. В I группе частота возникновения метастазов была выше: 13,3, 28,6 и 37,3% соответственно при $p < 0,05$. Летальность пациентов I группы составила за 1-й год – 20%, за 2 года – 32,1%, за 3 года – 37,3%, что было выше, чем во II группе: 13,6; 18,2; 22,2% соответственно при $p < 0,05$. Трехлетняя выживаемость также была лучше во II группе, чем в I: 0,82 и 0,69 соответственно.

Заключение. Подтверждена целесообразность применения двухэтапного стандарта лечения больных КРР, осложненным ООТКН. Стентирование и стомирование на первом этапе («мост к хирургии») являются альтернативой резекционным операциям, так как позволяют снизить послеоперационную летальность и повысить трехлетнюю выживаемость больных КРР.

Современные инновационные методы исследования метаболизма железа – ключ к пониманию патогенеза анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями

В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: bld51@list.ru

Цель. Совершенствование диагностики анемического синдрома (АС) онкологических больных.

Материалы и методы. Исследование проведено у 87 больных колоректальным раком с анемией, до лечения. Средний возраст $69,2 \pm 2,3$ лет. Контрольная группа – 29 здоровых лиц. Ферритин (ФР), растворимые рецепторы трансферрина (рРТФ), эритропоэтин (ЭПО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гепсидин-25 (ГП25) и прогепсидин (ПРОГП) определяли методом ИФА.

Результаты. Больные с анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов и ретикулоцитов крови, а именно микроцитоз $MCV = 73,9 \pm 2,1$ фл и гипохромия $MCH = 22,7 \pm 1,3$ пг, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците составило $22,6 \pm 0,8$ пг. На основании показателей ФР, рРТФ, ИЛ-6, ГП25, ПРОГП среди больных были выделены три группы: первая (32 чел.) – с истинной ЖДА, при которой отмечено снижение ФР ($12,7 \pm 1,4$ нг/мл), повы-

шение уровня рРТФ ($3,5 \pm 0,8$ мкг/мл), ИЛ-6 колебался от 0 до $4,1$ пг/мл ($2,4 \pm 0,4$ пг/мл). ГП25 ($2,7 \pm 0,4$ нг/мл) и ПРОГП ($12,3 \pm 0,4$ нг/мл) были значительно ниже нормы; вторая (27 чел.) – с железодефицитным эритропоэзом (ЖДЭ) отличалась от первой группы значительной концентрацией ФР ($219,1 \pm 36,1$ нг/мл); третья (28 чел.) – с функциональным дефицитом железа (ФДЖ), характеризовалась высокой концентрацией ФР ($359,4 \pm 99,3$ нг/мл) и рРТФ ($1,7 \pm 0,4$ мкг/мл). Показатели ГП25 ($45,0 \pm 7,1$ нг/мл), ПРОГП ($745,0 \pm 22,1$ нг/мл) и ИЛ-6 ($24,3 \pm 5,5$ пг/мл) были достоверно выше, чем у больных с ЖДА и ЖДЭ. Анализ показателей ЭПО выявил повышение более 100 МЕ/мл у 31 (35,6%) человек с колебаниями от 57 до 229 МЕ/мл. У 56 (64,4%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43,0 МЕ/мл ($18,1 \pm 3,8$ МЕ/мл), медиана – 10,7 МЕ/мл, т. е. был неадекватным степени тяжести анемии. Более низкая продукция ЭПО отмечалась у всех больных с ФДЖ, в меньшей степени – у пациентов с ЖДЭ и ЖДА.

Заключение. Показатели экспрессии ГП25, ПРОГП, ИЛ-6 позволяют выделить среди микроцитарных гипохромных анемий особый вариант АС с функциональным дефицитом железа. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа, гЕРО, возможно, антагонистов ИЛ-6, ГП25 и, соответственно, оптимальной эффективности терапии.

Использование трансартериальной масляной химиоэмболизации при неэффективности системной химиотерапии у больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени

В. Б. Каушанский, А. Н. Иванов, Б. Н. Садилов, Р. М.-А. Ширалиев, Н. В. Доронин

Место работы: ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» МЗ Краснодарского Края, Краснодар
e-mail: kkvb61@ntm.ru

Цель. Оценить эффективность применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при неэффективности системной химиотерапии у больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы. В нашем лечебном учреждении за период с 2014 по 2017 г. выполнено 340 трансартериальных химиоэмболизаций (ТАХЭ). Из них – 163 пациентам с метастатическим поражением печени при колоректальной локализации опухолевого процесса. У большинства 112 (68,1%) из них метастатическое поражение печени носило множественный, чаще билобарный, характер с отрицательной динамикой после неоднократных курсов системной химиотерапии. Размеры узлов варьировали от 3–4 до 17 см. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 60 пациентов – одна ТАХЭ, у 44 – две, у 26 – три, у 9 – четыре и у 6 – пять ТАХЭ, курсы повторялись через 3–4 недели.

Эндovasкулярные вмешательства выполнялись в рентгеноперационной на рентген-установке «С-Дуга» PHILIPS BV-Pulsera. Через микрокатетер 2.8 F проводилась сегментарная или долевая дистальная эмболизация ветвей печеночной артерии. В качестве эмболизирующей составляющей использовались: липиодол 5–10 мл – в 124 случаях, различные микросферы (насыщаемые и не насыщаемые, от 100 до 500 мкр) – в 28 случаях, и в 8 ТАХЭ были использованы комбинации представленных эмболизирующих материалов.

В качестве химиопрепарата выступал в большинстве случаев доксорубин в дозировке 100 мг или иринотекан 100 мг.

Результаты. Все пациенты переносили курсы ТАХЭ печени относительно удовлетворительно. Длительность наблюдения за пациентами после проведения ТАХЭ была от 2 до 64 месяцев. Медиана наблюдения составила 12,8 месяцев. Проведенный анализ лечения показал: у 71 (43,5%) больных достигнут положительный эффект после курсов ТАХЭ – новообразование уменьшилось в размерах, у 59 (36,1%) – стабилизация процесса, у 33 (20,2%) проводимое лечение не привело к ожидаемому эффекту – отрицательная динамика.

Заключение. Использование ТАХЭ печени при метастатическом поражении печени у больных привело к объективному ответу или стабилизации процесса у 130 (79,7%) пациентов. Данный метод позволяет увеличить общую выживаемость больных и хорошо переносим.

Выявление генов, регулирующих чувствительность клеток рака поджелудочной железы к платиновым препаратам, с помощью технологии CRISPR/Cas9

В. С. Скрипова, И. А. Асцатуров, Р. Г. Киямова

Место работы: Казанский федеральный университет, Казань; Fox Chase Cancer Center, Филадельфия, США

e-mail: vsk190@gmail.com

Цель. В связи с актуальностью проблемы устойчивости опухолей поджелудочной железы к химиотерапии и выявления регулирующих ее механизмов целью работы было выявление генов, продукты которых потенциально могут изменять чувствительность клеток рака поджелудочной железы (РПЖ) к платиновым препаратам.

Материалы и методы. Была применена технология CRISPR/Cas9 в формате высокопроизводительного скрининга с использованием библиотек генов РНК (гРНК). В работе были использованы две лентивирусные библиотеки гРНК: 1) к генам ядерных белков и белков регуляции клеточного цикла (4716 генов, 50 тыс. гРНК); 2) полногеномная библиотека (18164 генов, 90 тыс. гРНК). Клетки рака поджелудочной железы MIA PaCa-2/Cas9, трансдуцированные лентивирусами, содержащими гРНК, культивировали в присутствии $1 \mu\text{g/ml}$ доксициклина для индукции экспрессии Cas9 и обрабатывали $1 \mu\text{M}$ оксалиплатина или $3 \mu\text{M}$ цисплатина в течение 9 клеточных делений (12 суток). В качестве контроля использовали клетки, не обработанные лекарством. Из образцов выделяли геномную ДНК для подготовки проб и проведения глубокого секвенирования нового поколения с целью получения информации об изменении распределения количества гРНК.

Результаты. Было выявлено 130 генов-кандидатов, нокаут которых влиял на чувствительность клеток MIA PaCa-2 к платиновым препаратам, из которых 16 генов кодируют известные маркеры чувствительности к платиновым препаратам, 11 генов, нокаут которых уменьшал чувствительность, и 119 генов, нокаут которых повышал чувствительность к исследуемым препаратам. Анализ распределения отобранных генов по функциям показал, что эти гены участвуют в регуляции клеточного цикла (46), репликации и репарации ДНК (43), клеточных дефектах (15), структурной организации и морфологии клетки (48). Анализ сети взаимодействий продуктов отобранных генов показал, что продукты 74 генов взаимодействуют между собой напрямую и участвуют в процессах регуляции клеточного цикла и репарации ДНК.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Заключение. Генетические CRISPR/Cas9 скрининги библиотек генов РНК в клетках рака поджелудочной железы MIAPaCa-2 в присутствии платиновых препаратов позволили выявить 130 генов-кандидатов, потенциально участвующих в регуляции ответа на платиновые препараты. Полученные данные планируется использовать для дальнейшей работы по выявлению механизмов регуляции чувствительности клеток РПЖ к препаратам платины.

Благодарность. Работа выполнена в рамках Программы повышения конкурентной способности Казанского (При-волжского) федерального университета.

Детекция мутаций в гене KRAS при аденокарциноме толстой кишки методом Digital Droplet PCR

Я. С. Енин, Ю. А. Геворкян, Л. Ю. Владимирова, О. И. Кит
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: Dendro51@yandex.ru

Целью настоящего исследования была детекция соматических мутаций во втором экзоне гена KRAS методом Digital Droplet PCR в сравнении с RT-PCR. Скрининг мутаций в гене KRAS служит традиционным маркером эффективности проведения таргетной терапии колоректального рака. Мутации в 12 кодоне второго экзона гена KRAS присутствуют в 40% колоректальных опухолей, и мониторинг мутационного статуса вместе с уровнем мутантной ДНК представляет большой клинический интерес. Однако уровень чувствительности традиционно используемого метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) в некоторых случаях (например, жидкостная биопсия) оказывается не достаточным (Andersen et al., 2015).

Материалы и методы. В данное исследование были включены 134 пациента с аденокарциномой толстой кишки, получавших плановое лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Наличие или отсутствие семи активирующих мутаций во втором экзоне гена KRAS в образцах FFPE блоков детектировали методом RT-PCR с использованием набора реактивов «Real-time-PCR-KRAS-7M» (Биолинк, Новосибирск) и методом Digital Droplet PCR с использованием набора «KRAS Screening Multiplex kit» (Bio-Rad, USA). Исследование проведено с соблюдением принципов ICH GCP.

Результаты. Для всех 134 образцов, отобранных для исследования, был выявлен WT-статус гена KRAS методом RT-PCR. Технология Digital Droplet PCR предполагает определение прямого количества мутантных копий ДНК по каналу FAM и прямого количества копий ДНК дикого типа по каналу HEX (задано набором KRAS Screening Multiplex kit). По результатам проведения DD-PCR для 131 образца был получен положительный ответ амплификации с количеством событий более 200. Количество ампликонов на образец колебалось от 312 до 117917, медиана составила 2940 копий. Мутационные события, превышающие 5% от общего числа ампликонов, были обнаружены в 12, 9% случаев. В тоже время в остальной выборке только у пяти пациентов (3,8%) полностью отсутствовали мутантные копии. Таким образом, по нашему мнению, в исследованной выборке опухоли 17 пациентов имеют ген KRAS с активирующей мутацией во втором экзоне.

Заключение. Метод Digital Droplet PCR показал гораздо более высокую аналитическую чувствительность для обнаружения SNP мутаций в сравнении с Real-Time PCR, что может иметь критически важное значение при назначении препаратов таргетной терапии.

Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа и бета в ткани рака яичников прогнозирует эффективность химиотерапии препаратами платины и таксанов

А. А. Башарина, Т. А. Богуш, О. М. Рябинина, Е. А. Богуш, А. С. Тюляндина, С. А. Тюляндин
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: basharinaa@inbox.ru

Цель. Поиск патогенетически обоснованных подходов к повышению эффективности противоопухолевых препаратов является одним из важных трендов развития лекарственной терапии опухолей, в том числе и рака яичников. Основанием для проведения настоящего исследования послужили две группы фактов. С одной стороны, в клинических исследованиях показано, что эффективность платиносодержащей химиотерапии рака яичников обратно коррелирует с пролиферативной активностью опухоли. С другой стороны, доказано участие эстрогеновых рецепторов разных типов – ER α и ER β , в регуляции пролиферации опухолевых клеток.

Цель исследования – количественная характеристика уровня экспрессии ER α и ER β в ткани рака яичников с последующей корреляцией полученных показателей с продолжительностью безрецидивного течения болезни после завершения первой линии адъювантной химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией, исследовано 74 хирургических образца первичного серозного рака яичников III стадии. В работе использованы первичные моноклональные, специфичные к ER α (SP1, ab16660) и к ER β (14C8, ab288) и вторичные – конъюгированные с DyLight650 (ab98510 и ab98729). Уровень экспрессии маркера – как доля (%) специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля (после инкубации только с вторичными антителами). Оценка корреляции продолжительности безрецидивного периода после завершения первой линии стандартной химиотерапии препаратами платины и таксанов и количественными показателями уровня экспрессии ER α и/или ER β проведена с помощью кривых Каплана-Майера (log-rank test). Срок наблюдения – 43 мес. Уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. 1. Ткань рака яичников характеризуется коэкспрессией эстрогеновых рецепторов разных типов – ER α и ER β , с выраженными индивидуальными различиями в уровне экспрессии каждого из маркеров. В 80% исследованных опухолей (в 67 из 74 случаев) уровень экспрессии ER β значительно превышает показатель для ER α , по среднему значению – более чем в 1,5 раза (43,9 vs 26,8%, $p < 0,001$). Согласно принятым в клинических исследованиях правилам, деление на группы с высокой и низкой экспрессией ER α или ER β проведена по медиане уровня экспрессии маркера по всей группе исследованных образцов опухолей, которая для ER α составляет 25%, для ER β – 44%.

2. При построении кривых Каплана – Майера выявлено статистически значимое различие между продолжительностью безрецидивного течения рака яичников после завершения платиносодержащей химиотерапии у пациентов с высоким и низким уровнем экспрессии одного из маркеров – ER α или ER β , а также одновременно двух – ER α и ER β : медиана продолжительности безрецидивного периода в группе

пациентов с низким и высоким уровнем экспрессии в опухоли эстрогеновых рецепторов составила соответственно: для ER α – 9 vs 34 мес. ($p < 0,04$), для ER β – 8 vs 34 мес. ($p < 0,02$), для групп с одновременной высокой или низкой экспрессией и ER α , и ER β – 8 vs 34 мес. ($p < 0,001$). Риск развития рецидива заболевания (Hazard Ratio) при низком уровне экспрессии в опухоли ER α или ER β увеличен в два раза по сравнению с высоким показателем экспрессии маркера и в три раза – при низком уровне экспрессии и ER α , и ER β по сравнению с высоким уровнем экспрессии в опухоли обоих маркеров.

Заключение. Выявлена высокая гетерогенность ткани рака яичников по уровню экспрессии ER α и ER β при значительном превышении в большинстве случаев показателя для ER β . Показано, что низкий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников (ER α < 25%, ER β < 44%) является неблагоприятным маркером эффективности первой линии химиотерапии препаратами платины и таксанов. Более того, установлено, что низкий уровень экспрессии обоих рецепторов в одной и той же опухоли точнее предсказывает риск возникновения рецидива, чем экспрессия только одного из маркеров. Суммируя, уровень ER α и ER β в ткани рака яичников является предиктивным показателем эффективности платиносодержащей химиотерапии; наибольшая информативность достигается при количественной оценке уровня экспрессии обоих маркеров – как ER α , так и ER β .

Комплексная диагностика заболеваний молочных желез и 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 альтернативные существующей государственной системе возможности организации обследования женщин с целью раннего РМЖ и РО в негосударственном некоммерческом учреждении – медицинском учреждении «Белая роза» (Санкт-Петербург), оценить эффективность его работы.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты (МК) более 164000 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 $\pm$ 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 двх проекциях (у женщин старше 40 лет) с 2017 г. выполняется согласно приказу № 572 МЗ РФ от 01.11.2012 (ММГ выполняется с 35 лет один раз в два года и с 50 лет – ежегодно). Критерии оценки наличия и отсутствия патологии МЖ и органов малого таза (ОМТ), основывался на стандартных рентгенологических, ультразвуковых (УЗ), пальпаторных

сведениях о толщине, плотности, размерах и соотношении органов и тканей для разных возрастных групп, классификации BI-RADS, лабораторным показателям.

Результаты. За период с 2012 по 2017 г. включительно обследованы более 164000 женщин (11931 – в 2012 г., 16866 – в 2013 г., 22416 – в 2014 г., 26101 – в 2015 г., 43526 – в 2016 г., 43487 – в 2017 г.) (27388 $\pm$ 4102 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 $\pm$ 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 $\pm$ 5 за год). Анализ заболеваемости раком РО за 2017 г.: ЗНО большой срамной губы – 1, ЗНО вульвы не уточненной части – 2, ЗНО внутренней части шейки матки (ШМ) – 8, ЗНО наружной части ШМ – 9, ЗНО ШМ не уточненной части – 16, ЗНО тела матки не уточненной локализации – 10, ЗНО яичника – 15, ЗНО других уточненных РО – 1, ЗНО РО не уточненной локализации – 5; всего – 67.

Анализ заболеваемости 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 верхне-наружного квадранта МЖ – 63, ЗНО нижне-наружного квадранта МЖ – 7, поражение МЖ, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций, – 9, ЗНО МЖ не уточненной части – 18; всего – 127. По результатам комплексного обследования пациентки с образованиями, требующими верификации и подозрением на РМЖ и РО, направлены в специализированные центры.

Заключение. Использование опыта МУ «Белая роза» (Санкт-Петербург) по стандартизации обследования МЖ и маршрутизации пациенток может улучшить показатели раннего выявления заболеваемости РМЖ и РО, повлиять на качество и продолжительность жизни женщин, служить отправной точкой для планирования программ регионарного скрининга.

Взаимосвязь экспрессии BAF250a (ARID1a) и системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR) при эндометриоз-ассоциированных опухолях яичника

Н.Н. Байрамова¹, Г.А. Раскин^{1,2}, А.Э. Протасова¹, Е.Н. Имянитов^{1,3}

Место работы: ¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет, кафедра онкологии, Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: nurana.bayramova@yandex.ru

Цель. Оценить связь экспрессии BAF250a (ARID1a) и системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) при ЭАОЯ.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациентки с диагнозом ЭРЯ после хирургического этапа лечения. ЭРЯ был диагностирован на основании гистологических критериев ВОЗ 2014 г. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось по стандартному протоколу с использованием панели моноклональных антител к BAF250a (ARID1a) (клон PSG3), MSH6 (клон EPR3945), PMS2 (клон MOR4G) на гистологических срезах с тканевых мультибло-

ков, выполненных по технологии Tissue Microarray. Экспрессия считалась утраченной в случае, если более 50% клеток демонстрировали негативную реакцию. Молекулярно-генетический анализ MSI проводился по стандартному протоколу. Позитивным считался образец, демонстрирующий изменение длины одной или нескольких микросателлитных последовательностей.

Результаты. При гистологическом исследовании во всех случаях ЭРЯ (24/24) присутствовал как минимум один из признаков эндометриоза. При проведении ИГХ потеря экспрессии BAF250a (ARID1a) выявлена в 17% (4/24) случаев ЭРЯ. Изменение характера экспрессии маркера в 2 опухолях обнаружено на стадии атипичического эндометриоза, в 2 наблюдениях – на стадии атипичической пролиферативной (пограничной) опухоли. Выпадение экспрессии белков MMR выявлено в 8% (2/24) случаев. Негативная реакция на MSH6 (1/24) и PMS2 (1/24) наблюдалось со стадии пограничной опухоли и только в тех случаях, в которых определялась потеря экспрессии BAF250a (ARID1a). MSI выявлена только в 1 исследуемом случае, в котором наблюдалась потеря экспрессии BAF250a (ARID1a) и MSH6. Стоит отметить, что тест оказался положительным как в образце эндометриоза, так и в карциноме.

Заключение. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что потеря экспрессии BAF250a (ARID1a) и дефект системы MMR могут рассматриваться как начальные признаки злокачественной трансформации ЭАОЯ. Перспективным является изучение чувствительности данной группы карцином к иммунотерапии.

Оценка эффективности национальных стандартов диагностики и лечения злокачественных опухолей яичников по эпидемиологическим показателям

Т.М. Литвинова, А.Е. Океанов, И.А. Косенко, И.В. Смолякова
Место работы: БГМУ, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь
e-mail: doctor.litvinova@gmail.com

Цель. Рассчитать и сравнить наиболее значимые эпидемиологические показатели в двух группах больных, пролеченных по поводу ЗОЯ в 2011 и 2016 гг. в онкологических учреждениях Беларуси.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 1983 пациентках, имеющих ЗОЯ, 1000 из которых лечились в 2011 г. (до использования последних национальных стандартов), а 983 – в 2016 г. По стандартным формулам были рассчитаны грубые интенсивные показатели заболеваемости (ГИПЗ) и смертности (ГИПС), одногодичная летальность (ОЛ) и 5-летняя скорректированная выживаемость (5СВ). Изучалось также распределение больных по стадиям, число женщин, получавших радикальное лечение, а также количество пролеченных пациентов, состоящих на диспансерном учете. Оценку данных проводили по всей стране и по отдельным ее регионам. Изучали также заболеваемость и смертность трудоспособных женщин, пролеченных по поводу злокачественных опухолей яичников.

Результаты. В 2011 г. ЗОЯ в структуре онкологической заболеваемости составили 4,5%, в 2016 г. – 4,0%. Этот процент у трудоспособных женщин был выше в 1,7 раза и соответственно равен 7,6 и 7,3%. В целом по стране число ЗОЯ III–IV стадии в 2011 и 2016 гг. не изменилось и составило 55,0 и 56,8% как во всей группе, так и у трудоспособных женщин (40,3 и 44,3%). В большинстве областей РБ, кроме

Гродненской, процент ЗОЯ III–IV стадии остался на прежнем уровне. В 2011 г. он варьировал от 45,0% в Минском регионе до 58,1% в Могилевском, в 2016 г. – от 46,0% в Брестской области до 58,5% в Витебской. На 17,7% выросло число ЗОЯ III–IV стадий в Гродненской области и составило 81,4%, что свидетельствует о низком уровне диагностики. ГИПЗ в РБ за изучаемый период существенно не изменился и был равен в 2011 г. – 19,7, в 2016 г. – 19,4 на 100 тыс. женского населения; а в группе трудоспособных женщин – 16,4 и 16,2 на 100 тыс. соответственно.

В селе заболеваемость ЗОЯ снизилась с 20,6 до 18,0 на 100 тыс.; в городе изменений со стороны этого показателя не отмечено. Рост ГИПЗ произошел в Витебской и Гродненской областях и в г. Минске. Он составил 21,1; 22,2 и 18,3 на 100 тыс. против 19,2; 17,9 и 16,3 на 100 тыс. соответственно. В остальных регионах страны этот показатель снизился, но незначительно. Число пациентов, получавших лечение по радикальной программе в 2011 и 2016 гг., было равно 66,6%. Эффективность проводимой терапии увеличилась в целом по группе с 48,8 до 56,4%, для I–II стадий – с 84,0 до 88,7%. Отмечен рост 5-летней выживаемости при ЗОЯ III (с 31,8 до 39,1%) и IV (с 10,0 до 12,7%) стадий, что весьма значимо.

В структуре смертности от злокачественных опухолей ЗОЯ занимали: в 2011 г. – 7 место (4,5%), в 2016 г. – 9 (4,0%), а у трудоспособных женщин – 7 (7,6%) и 7 (7,3%) соответственно. ОЛ незначительно уменьшилась и составила 16,7% в 2016 г. против 18,9% в 2011 г. ГИПС от ЗОЯ в 2011 г. был равен 8,8, в 2016 г. – 9,0 на 100 тыс.; у женщин трудоспособного возраста – 4,0 и 4,9 на 100 тыс. соответственно. Рост смертности от ЗОЯ отмечен в Минской (с 6,4 до 9,0 на 100 тыс.), Витебской (с 8,2 до 9,1 на 100 тыс.) областях и в г. Минске (с 6,1 до 7,4 на 100 тыс.). В остальных регионах имело место незначительное его снижение. Показатель отношения смертности к заболеваемости уменьшился с 55,3 до 46,4%, что свидетельствует о незначительном, но улучшении диагностических и лечебных мероприятий в стране. Увеличилось количество больных, стоящих на диспансерном учете в течение года, на 1211 женщин и в течение 5 лет – на 909.

Заключение. В результате использования национальных стандартов удалось повысить после лечения ЗОЯ 5-летнюю скорректированную выживаемость на 8,4%, в основном за счет увеличения этого показателя при III стадии на 7,3% и при IV стадии – на 4,7%. Однако ГИПС в целом по стране не уменьшилась и составила 9,0 на 100 тыс., но при этом снизилась одногодичная летальность на 2,3%. Эпидемиологические данные, полученные в результате анализа, свидетельствуют о необходимости дальнейшего усовершенствования национальных стандартов лечения ЗОЯ в Беларуси.

Полиморфизм D727E в рецепторе тиреотропного гормона как предиктивный фактор при раке яичника

И.В. Соболев¹, Р.И. Глушаков², Б.Н. Котив², Н.И. Тапильская¹

Место работы: ¹ГБУЗ «СПб КНЦСВМП (онкологический)», Санкт-Петербург; ²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. Изучить влияние тиреоидного статуса и полиморфизма D727E рецептора ТТГ на продолжительность безрецидивного

периода у пациенток со злокачественными новообразованиями яичника эпителиальной природы.

Материалы и методы. В исследование включена 101 больная раком яичника (РЯ) IIIС (ТЗСНХМ0) стадии заболевания, получившие первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме «таксол/карбоплатин», у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ. Всем пациенткам проводилось изучение полиморфизма D727E рецептора ТТГ. У 28 пациенток РЯ в момент начала первичного лечения диагностирована недостаточность щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) $>4,0$ мЕД/л).

Остальные пациентки ($n=73$) – с лабораторно верифицированным эутиреозом ($0,1 < \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л) были распределены (квартильное ранжирование) на 4 подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: 1-я подгруппа ($0,1 < \text{ТТГ} < 1,0$ мЕД/л) составила 18 человек, 2-я подгруппа ($1,0 \leq \text{ТТГ} < 2,0$ мЕД/л) – 20, 3-я подгруппа ($2,0 \leq \text{ТТГ} < 3,0$ мЕД/л) – 16, 4-я подгруппа ($3,0 \leq \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л) – 19 человек. Уровень антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) выше референсных значений определялся у 26 (92,6%) и 25 (89,3%) пациенток с гипотиреозом и у 17 (23,3%) и 19 (26,1%) пациенток с эутиреозом.

За период наблюдения гормонозаместительная терапия химическими аналогами тиреоидных гормонов не проводилась. Мониторинг пациенток после окончания первичного лечения проводился не реже одного раза в 4 недели посредством оценки уровня СА-125 и ультразвукового исследования органов полости брюшины, контроль за тиреоидным статусом проводился посредством оценки уровня ТТГ не реже одного раза в 8 недель, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия выполнялись при подозрении на рецидив заболевания. Проанализирована продолжительность безрецидивного периода всех пациенток, медиана безрецидивного периода (БРВ) оценивалась по методу Каплана – Мейера

Результаты. Медиана БРВ у всех пациенток с эутиреозом составила 10,2 мес., у пациенток с гипотиреозом – 15,6 мес. ($p=0,022$). При сравнении 1-й и 4-й эутиреоидных подгрупп больных РЯ медиана БРВ составила 8,6 и 12,2 мес. соответственно ($p=0,048$). Достоверных различий в БРВ при сравнении остальных подгрупп эутиреоидных больных не обнаружено. Корреляционной связи между наличием/отсутствием антител к ТГ и ТПО и продолжительностью безрецидивного периода у больных РЯ с эу- и гипотиреозом не получено.

Наличие полиморфизма D727E рецептора ТТГ имела место у 12 больных РЯ, при этом наличие данного полиморфизма значительно увеличивало риск продолжительности МБП менее 12 мес. ($OR=5,2$; 95% ДИ 2,76–8–9,16). При сравнении медианы БРВ у пациенток с ($n=12$) и без ($n=89$) полиморфизма рецептора ТТГ составила 12,0 мес., у пациенток с гипотиреозом – 15,7 мес. ($p=0,046$).

Заключение. Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом достоверно превосходит медиану безрецидивного периода в эутиреоидной группе, также БРВ больных раком яичника при эутиреозе зависит от уровня ТТГ. Таким образом, тиреоидный статус, может быть одним из прогностически значимых факторов течения рака яичника. Наличие полиморфизма D727E рецептора ТТГ является неблагоприятным прогностическим фактором раннего рецидива заболевания.

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациенток IIIС–IV стадий рака яичников

Л.Г. Саркисян, И.И. Ушаков, М.В. Лысенко, И.А. Барашкина
Место работы: ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва
e-mail: lgsarkisian@mail.ru

Цель. Оценить частоту побочных эффектов хирургического лечения пациенток IIIС–IV стадиями РЯ, направленного на достижение максимальной циторедукции.

Материалы и методы. С мая 2006 по октябрь 2015 г. в отделении гинекологии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко по поводу IIIС–IV стадий РЯ оперированы 99 пациенток, из них 79 (80%) оперированы в объеме оптимальной (ОЦР), в том числе полной (ПЦР – 37 (46,8%) пациенток), циторедукции. В 29% случаев диагностирована IV стадия РЯ. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) проведена у 37 (46,8%) пациенток. Сведения о выживаемости доступны по 69 пациенткам. Вся когорта пациенток была разделена на две группы в соответствии с уровнем выполнения циторедукции: I группа – пациентки, которым выполнена ПЦР, и II группа – ОЦР. Комбинированные операции выполнены у 16 пациенток (43%) I группы и у 23 (55,7%) – во II группе. При этом операции на кишечнике в I группе выполнены в 23,3%, во II – 42,8% (не учтены аппендэктомии).

В 2006 г. концепция хирургического лечения пациенток IIIС–IV стадий РЯ в нашем отделении была полностью пересмотрена: в качестве цели операции принята необходимость достижения оптимальной циторедукции с резидуальными очагами не более 10 мм, операции на первичном очаге (матка, придатки) были расширены до гистерэктомии II типа с придатками с одновременным иссечением париетальной брюшины таза, при распространении опухоли на переднюю стенку прямой кишки выбранным объемом операции стала задняя эвисцерация с сохранением мышц тазового дна, также с иссечением париетальной брюшины таза. Одновременно была принята тактика удаления регионарных лимфатических узлов, к 2009 г. – иссечение брюшины боковых каналов и брюшины куполов диафрагмы.

Кроме того, с целью радикализации удаления опухолевых масс в области большого сальника и желудочно-ободочной связки в отделении выполняются экстирпация большого сальника без сохранения правых и левых желудочно-сальниковых сосудов, так и с сохранением перечисленных сосудов с целью максимального сохранения эвакуаторной функции желудка. Выполненные операции анализировались по таким характеристикам, как: длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, сроки госпитального периода. Структура и степень выраженности побочных эффектов, развившихся вовремя или в течение ближайших 30 суток после операции, оценены в соответствии с требованиями 4-й версии «Терминологии и критериев побочных эффектов» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (U.S. Department of Health and Human Services)). Статистическая обработка результатов проводилась не параметрическими методами с расчетом относительных величин, точного двустороннего критерия Фишера. Различия в выживаемости оценивали по критерию log-rank test с построением кривых Каплана – Майера.

Результаты. Средняя продолжительность операций в I группе составила около 6 часов, во II – 5,5 часов. Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах не имел значимых отличий, вместе с тем интраоперационная кровопотеря более 1 000 мл зарегистрирована у 5 (13,5%) пациенток I группы

и у 8 (18,6%) – во II. Средняя продолжительность госпитального периода достоверно не отличалась. Среди интраоперационных осложнений в исследовании были учтены те, которые хорошо поддаются объективизации. Существенная часть других интраоперационных событий (повреждение серозно-мышечной оболочки полых органов, повреждение капсулы печени и/или селезенки, повреждение мышечной оболочки мочевого пузыря и пр.) встречались заметно чаще, но не в каждом случае регистрировались.

Кроме того, подобные события корректировались во время операции и не сказались в послеоперационном периоде. Так, в I группе, интраоперационные побочные эффекты (ИПЭ) 3–4–5 степени развились в 18,9% случаев, во II – в 28,6%. ИПЭ 5 степени (массивная ТЭЛА) развился у одной пациентки из I группы (1,2% для обеих групп), во II – ИПЭ 5 степени не было. Несмотря на то, что в специальной литературе послеоперационные побочные эффекты (ПОПЭ) наиболее часто представляются по правилу «одна пациентка – одно, наиболее значимое, осложнение», мы представили данные по всем развившемся осложнениям. Так, ПОПЭ 1–2 степени развились в 35,1% случаев в I группе и в 14,30% во II, а – ПОПЭ 3–5 степени – в 35,1 и 38% случаев соответственно.

И если оценивать ПОПЭ по правилу «одна пациентка – одно, наиболее значимое, осложнение», то в I группе они развились в 40,5%, а во II – в 33,3%. Общее число клинически значимых (3–5 ст.) ПОПЭ в I и II группах составило 16,2 и 19%. Общая послеоперационная летальность составила 5,0%. У 10 (37%) пациенток I группы до настоящего времени рецидив не развился, во II группе – у 3 (9%). В обеих группах превалировали поздние рецидивы. Медиана выживаемости 69 оперированных пациенток составила 56,8 мес., оперированных в объеме ПЦР – 89,9 мес., а в объеме ОЦР – 38,3 мес. ($p=0,02$).

Заключение. На наш взгляд, высокий уровень побочных эффектов приходится игнорировать, если таким числом осложнений достигается полная и оптимальная циторедукция, которые существенно увеличивают показатели выживаемости пациенток III–IV стадий РЯ. Однако необходимо кропотливо работать в направлении минимизации осложнений.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Адьювантная внутрипузырная химиотерапия с Тизолом у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

А.В. Замятин, В.О. Магер, А.С. Орлов, К.А. Ильин

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

e-mail: zamyatin.av@gmail.com

Цель. Оценить результаты адьювантной ВПХТ с оригинальным пенетрантом – гелем Тизоль в сравнении со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов у больных НМИ РМП группы высокого риска.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование включено 110 больных. Всем больным перед курсом адьювантной ВПХТ выполнялась трансуретральная или открытая резекция мочевого пузыря. Основную группу ($n=55$) составили больные НМИ РМП высокого риска, получившие ВПХТ с Тизолом. Группу исторического контроля ($n=55$) составили больные НМИ РМП высокого (60%) и промежуточного (40%) риска, получившие адьювантную ВПХТ

по стандартной методике инстилляций – с физиологическим раствором NaCl 0,9%. Курс инстилляций проводили в режиме: 1 раз в неделю в течение 6 недель. Разовая доза химиопрепарата на 1 инстилляцию: 50 мг доксорубицина или 40 мг митомицина. Экспозиция химиопрепарата в мочевом пузыре – 1 час. Сравнение эффективности различных методик адьювантной ВПХТ проводили по безрецидивной выживаемости и частоте прогрессии заболевания. Оценку побочных эффектов ВПХТ проводили только в процессе курсового лечения в соответствии с критериями токсичности, разработанными и рекомендованными для использования Национальным институтом рака, США (NCI – CTC). Достоверность различий устанавливалась при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. Медиана времени наблюдения за больными в основной группе больных составила 58 мес., в контрольной – 50 мес. ($p>0,05$). Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных был на 17% выше по сравнению с контрольной группой (64% против 49,9%, $p=0,079$). Несмотря на отсутствие достоверных различий в безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах, после 12 мес. наблюдения отмечается отчетливый тренд к повышению безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших адьювантную ВПХТ с Тизолом. Прогрессия заболевания установлена у 1 (1,8%) и 3 (5,4%) больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p>0,05$). Все побочные эффекты, отмеченные в ходе лечения при использовании различных методик инстилляций, относились к I–II степени токсичности: 18,2 и 23,6% случаев в основной и контрольной группе соответственно ($p>0,05$).

Заключение. Использование в качестве адьювантной ВПХТ композиций химиопрепаратов с Тизолом позволило улучшить результаты лечения НМИ РМП у больных высокой группы риска по сравнению со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов. Побочные эффекты у больных после адьювантной ВПХТ с Тизолом в большинстве случаев носили легкий или умеренный характер. Серьезных побочных эффектов у больных не зарегистрировано.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в диагностике рецидивов рака предстательной железы

Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, А.И. Пронин, В.Б. Матвеев, А.А. Оджарова

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

e-mail: mndadya@gmail.com

Цель. Демонстрация возможностей ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА в диагностике рецидивов рака предстательной железы.

Материалы и методы. В настоящее проспективное исследование, выполненное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 2018 г., включены результаты радионуклидной диагностики рецидивов рака предстательной железы у 50 пациентов. Дополнительно проведен сравнительный анализ возможностей двух исследований с ¹⁸F-ПСМА и ¹⁸F-холином в выявлении прогрессирования процесса, при различных уровнях ПСА – от 0,2 до 130 нг/мл.

Результаты. По результатам проведенного исследования в 32% наблюдений был выявлен местный рецидив, в 52% – метастазы в костях, в 32% – метастазы в лимфатических узлах малого таза, в 18% – метастазы в забрюшинных лим-

фатических узлах. При сравнительном анализе двух исследований в 40% наблюдений отмечается совпадение результатов двух исследований, в 60% наблюдений по результатам исследования с 18F-ПСМА дополнительно выявлены патологические изменения в костях.

Заключение. Раннее и точное выявление причины биохимического рецидива позволяет своевременно корректировать тактику ведения больных раком предстательной железы и подбирать оптимальный алгоритм терапии с учетом олиго- или множественного метастатического поражения. 18F-ПСМА является наиболее современным и перспективным радиофармацевтическим препаратом в диагностике рака предстательной железы. По результатам сравнительного анализа возможностей исследований с 18F-холином и 18F-ПСМА можно отметить, что основным преимуществом исследования с 18F-ПСМА является высокая чувствительность, в том числе при очагах поражения малых размеров, а также низких уровнях ПСА сыворотки крови (<1 нг/мл).

Гетерогенность онкоцитом почек (иммуногистохимическое исследование)

И.А. Букаева, Н.Т. Райхлин, С.Д. Бежанова, Е.А. Смирнова, Н.А. Козлов, М.А. Шабанов

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

e-mail: box9939@mail.ru

Цель. Изучение экспрессии ядрышкового белка нуклеофозмина (NPM) и выявление особенностей его ядерно-цитоплазматического транспорта в клетках онкоцитом почек.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 13 наблюдений онкоцитом почек. Диагноз устанавливался на основании морфологических и иммуногистохимических исследований. Иммуногистохимическое исследование NPM проводили с применением моноклональных антител (фирма «EPITOMICS», клон EPI1848Y).

Результаты. Среди исследованных онкоцитом на основании особенностей экспрессии и локализации NPM были выделены две группы. В I группу вошли 7 случаев онкоцитом, в клетках которых отмечалась умеренная экспрессия NPM, при этом белок был локализован в ядрышках и в нуклеоплазме.

Преимущественная локализация NPM ядрышке и в нуклеоплазме свидетельствует о том, что рецептор экспорта ядерных белков CRM1 не является эффективным в клетках онкоцитомы этой группы и в этих клетках импорт белка значительно преобладает над его экспортом в цитоплазму. В клетках онкоцитом II группы наблюдалась выраженная aberrантная цитоплазматическая локализация NPM. Aberrантная цитоплазматическая локализация NPM может быть как следствие повышенной экспрессии рецептора экспорта CRM1, так и следствием внутри- и межмолекулярного демаскирования сигналов ядерного экспорта (NES) либо следствием сочетанного действия этих процессов.

Локализованный в цитоплазме NPM проявляет трансформирующее и онкогенное действие, подавляя опухоль- супрессирующий путь p53-Mdm2-Arf, повышая выживаемость клеток, усиливая миграцию и инвазию клеток.

Заключение. Полученные данные о разном статусе ядерно-цитоплазматического транспорта белка NPM могут рассматриваться как факторы, определяющие гетерогенность онкоцитом почек и позволяют выделить онкоцитомы с aberrантной цитоплазматической локализацией NPM в отдельную группу.

Данные о гетерогенности онкоцитом почек согласуются с результатами других авторов, выделивших среди онкоцитом почек два типа: 1-й тип – диплоидные новообразования с перестройкой гена CCND1 и 2-ой тип – анеуплоидные опухоли с потерей хромосом 1, X или Y и хромосом 14 и 21. При этом особенностью опухолей 2-го типа является их способность трансформироваться в эозинофильный хромофобный рак, характеризующийся агрессивным клиническим течением и высоким риском образования метастазов.

Неoadъювантная химио-гормонотерапия у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах при раке предстательной железы высокого риска прогрессирования. Собственный опыт

Т.В. Устинова^{1,2}, К.М. Ньюшко¹, Л.В. Болотина¹, Н.В. Харченко², А.А. Пайчадзе¹, Б.Я. Алексеев¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МР, Москва; ²Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва

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

Цель. Оценка переносимости и эффективности химио-гормонотерапии (ХГТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска прогрессирования заболевания.

Материалы и методы. За период с июля 2016 г. по настоящее время в исследование включено 29 больных РПЖ высокого риска прогрессирования Т3в-4N M0 (с наличием метастазов в тазовых, забрюшинных л/у по данным инструментального обследования). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой Глисона 8–10 баллов.

Средний возраст составил 61±6,4 год (43–69). На старте всем больным выполнялись КТ органов грудной и брюшной полостей, МРТ малого таза, остеосцинтиграфия, определялся уровень ПСА. Неoadъювантная ХГТ проводилась каждые 3 недели в режиме: доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона 10 мг/сутки. Гормональная терапия включала АЛПРГ. Длительность лечения составила 6 мес. с контрольным обследованием после 3 и 6 циклов.

Результаты. Всего проведено 163 курса ХГТ. Двадцати пяти пациентам выполнена радикальная простатэктомия с расширенной тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. По данным патоморфологического исследования, у 22 (88%) пациентов отмечен патоморфоз 1–2 степени, у 3 (12%) пациентов – 3–4 степени. На момент наблюдения у четырех (14%) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания. Основными проявлениями токсичности явились: гематологическая – у 11 (38%) и гастроинтестинальная – у 4 (14%) (диарея (n=4), стоматит (n=3)) пациентов, однако они не превышали степень I–II.

Гематологическая токсичность III степени была зарегистрирована у 4 (14%) пациентов. С целью профилактики развития клинически значимых проявлений 2/3 больных получали КСФ уже с 3-го дня лечебного цикла. У одного (3%) пациента была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20%. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о низкой токсичности комбинированного лечения у больных при проведении химио-гормонотерапии, а также демонстрируют эффективность данного режима у отобранного контингента больных.

Эффективность применения схемы «Ленватиниб – Эверолимус» у больных метастатическим почечнопочечным 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 мес. 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 мес., 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 мес. 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 другими, 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 мес. (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 мес. Только два пациента в контрольной группе получали ТТ в течение более 6 мес., достигнув максимальной длительности ответа в 11 мес. 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.

Использование HDR-брахитерапии рака предстательной железы промежуточного и высокого риска прогрессирования в плане сочетанного лучевого лечения

Д.Ю. Каменев¹, И.П. Мошуров¹, Н.В. Коротких¹, И.Н. Куликова², Е.Е. Дружинина²

Место работы: ¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО, Воронеж; ²БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж
e-mail: kamenev_dmitrii@mail.ru

Цель. РПЖ является чрезвычайно актуальной проблемой и занимает 2-е место по частоте среди онкологических болезней у мужчин в мире. В РФ в 2015 г. выявлено 35 540 новых случаев РПЖ, из них локализованные формы составили 55,2%, распространенные – 43,3%. В Воронежской области заболеваемость раком предстательной железы выше, чем по РФ, и составила в 2014 г. 65,12 на 100 тыс. населения (РФ 54,94). Смертность от данного заболевания в России занимает 5-е место и составила в 2014 г. 11,86 на 100 тыс. населения. Высокие показатели заболеваемости и смертности РПЖ ставят задачи, для решения которых требуется применение высокоточных и эффективных методов лечения. На сегодняшний день лучшие результаты лечения РПЖ показывают современные методики лучевой терапии (брахитерапия в сочетании с конформной лучевой терапией). Показать эффективность сочетанного лучевого лечения пациентов РПЖ на примере Воронежской области.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом диспансере с февраля 2013 по январь 2017 г. пролечено 234 пациента с локализованной и местно-распространенной формой РПЖ. Из них 55,5% имели промежуточный риск прогрессирования, 44,5% – высокий. Морфологическая структура опухоли – ацинарная аденокарцинома с индексом по шкале Глисон менее или равно 8, максимальный поток мочеиспускания – менее или равно 15 мл/с, V железы не превышал 500 см³, ПСА – менее 50 нг/мл. Средний возраст пациентов составил 62,4 года. Все пациенты получали сочетанное лучевое лечение состоящее из двух фракций HDR-брахитерапии в суммарной дозе 20 Гр Ir192 и 3D конформной лучевой терапией в дозе 46 Гр.

Результаты. При лечении пациентов с применением технологий сочетанной лучевой терапии лучевых осложнений III–IV стадии по шкале EORTC/RTOG (1995) не отмечалось. У 82% пациентов в раннем послеоперационном периоде

отмечалась гематурия, купированная консервативной гемостатической терапией. У 8 (3,67%) больных развилась острая задержка мочи, купированная в 5 случаях консервативно путем длительной катетеризации мочевого пузыря и консервативной терапией. В трех случаях наложена эпицистостома на срок от 3 до 5 мес. Постлучевой ректит II стадии по шкале EORTC/RTOG (1995) развился у 1 (0,46%) пациента. Лучевых циститов отмечено не было. Ближайшие результаты оценивались каждые 3 месяца после лечения: уровень ПСА снизился и сохранялся на уровне 0–1,5 нг/мл. За данный период наблюдений канцерспецифическая выживаемость составила 97,6%. Безрецидивная выживаемость в группе сочетанного лучевого лечения составила для пациентов с умеренным риском 92,4%, с высоким – 90,9%.

Заключение. Сочетанное лучевое лечение является высокоэффективным методом лечения РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования. Данный метод позволяет концентрировать максимальные дозы облучения непосредственно на опухолевый очаг при минимизации воздействия на критические органы и ткани. Возможность повышения суммарной дозы облучения приводит к снижению частоты рецидивов опухоли.

Роль иммуногистохимического анализа экспрессии белков ERG и PBOV1 в оценке прогноза гематогенной диссеминации у больных карциномой предстательной железы

Н. В. Безгодова^{1,2}, С. В. Вторушин¹, В. Р. Латыпов¹, Н. В. Крахмаль¹

Место работы: ¹ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ²ОГБУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск

e-mail: wtorushin@gmail.com

Цель. Изучить связь иммуногистохимической экспрессии белков ERG и PBOV1 в опухолевых клетках и сопоставить с прогнозом заболевания у пациентов с раком предстательной железы.

Материалы и методы. Ретроспективно был изучен операционный материал, полученный от 85 пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы (II–III стадии заболевания, T1–3N1–2M0) после проведенного оперативного лечения. Всем пациентам выполнено оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии без противоопухолевого предоперационного лечения. Гистологическое исследование было проведено стандартным методом. Проводилась оценка морфологических характеристик опухоли, удаленных регионарных лимфатических узлов, семенных пузырьков. Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием автоматического иммуногисто-стейнера Bond-maX (Leica Biosystems, Германия).

При исследовании применяли антитела ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal) и Ki67 (Clone, SP6). Результат иммунного окрашивания к антителам в опухолевых клетках учитывали методом «Histo-score». Оценивался процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией (в 10 полях зрения на 1 000 клеток при увеличении $\times 400$). В послеоперационном периоде срок наблюдения за больными составил не менее трех лет. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0». При анализе применялись дисперсионный анализ, критерий χ^2 , обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенный анализ показал, что частота гематогенной диссеминации у больных была сопряжена со степенью дифференцировки новообразования по шкале Глисона ($p = 0,02$) и наличием экстракапсулярного распространения (pT3c) в виде инвазии опухолевой ткани в семенные пузырьки ($p = 0,004$). В группе пациентов с наличием метастазов (M1), независимо от локализации метастатических очагов, процент экспрессии белка PBOV1 был значимо выше, чем при отсутствии признаков прогрессии болезни (M0) ($94,5 \pm 8,8\%$ и $67,4 \pm 12,1\%$ соответственно; $p = 0,005$). Аналогичного данные были получены и в отношении опухолевого белка ERG – при наличии отдаленного метастатического поражения органов и скелета процент экспрессии маркера оказался существенно выше, чем в группе пациентов с без метастазов ($83,5 \pm 2,7$ и $58,3 \pm 16,6$ соответственно; $p = 0,0053$).

Заключение. Результаты проведенного нами исследования отчетливо демонстрируют значимость исследования белков ERG и PBOV1 в качестве дополнительных прогностических факторов у больных с РПЖ и могут быть рекомендованы для оценки прогноза заболевания при проведении иммуно-морфологического исследования опухоли.

Прогностические маркеры биохимического рецидива рака предстательной железы

Е. А. Черногубова^{1,2}, М. И. Коган², М. Б. Чибичян²

Место работы: ¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону; ²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: eachernogubova@mail.ru

Цель. Разработка новых подходов к мониторингу неопластических процессов в простате на основе выявления информативных предикторов и маркеров РПЖ – ключевая задача современной онкоурологии. Цель – идентифицировать маркеры для прогнозирования развития рецидива рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов с РПЖ: 59 больным в клинике РостГМУ выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ), 51 пациент получал гормонолуцевую терапию (ГЛТ). По результатам 18-месячного ПСА-мониторинга ретроспективно стратифицировали группы пациентов: с развитием биохимического рецидива и клиническими признаками рецидива; с безрецидивным течением. Для идентификации ассоциированных с прогрессией РПЖ показателей определяли активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (КФ 3.4.15.1) в сыворотке крови и экспрессию рецепторов ангиотензина II второго типа (Angiotensin II Type 2 Receptor (AT2-R) в ткани простаты.

Результаты. Установлено, что прогрессия РПЖ, независимо от стадии заболевания и стратегии лечения РПЖ, ассоциирована с увеличением активности АПФ, которая начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива. Построена прогностическая «модель», позволяющая предсказать вероятность развития рецидива заболевания у конкретного пациента через месяц после начала лечения. Анализ активности АПФ и содержания ПСА в сыворотке крови позволил выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива после радикальной простатэктомии с чувствительностью и специфичностью 72,7% ($p < 0,001$), 91, 2% ($p < 0,001$) соответственно; после гормонолуцевой терапии – с чувствительностью и специфичностью 78,6% ($p < 0,001$), 94,6% ($p < 0,001$) соответственно.

Увеличение активности АПФ у пациентов с прогрессией РПЖ свидетельствует о накоплении ангиотензина II – пептидного регулятора канцерогенеза. Действие ангиотензина II осуществляется через два типа рецепторов: AT1-R и AT2-R. Исследован также материал пункционных биопсий простаты 20 мужчин с РПЖ, которым проводилась ГЛТ. Снижение экспрессии рецепторов ангиотензина II второго типа в ткани простаты ассоциировано с прогрессированием заболевания после ГЛТ. И напротив, увеличение экспрессии AT2-R свидетельствует о благоприятном прогнозе терапии. При использовании модели предсказания биохимической прогрессии после ГЛТ в зависимости от значения AT2-R в ткани простаты чувствительность и специфичность теста составляют 87,5% ($p < 0,01$) и 85,71% ($p < 0,01$) соответственно.

Заключение. Анализ прогностических маркеров рецидива РПЖ – активности АПФ и экспрессии рецепторов ангиотензина II в ткани предстательной железы при РПЖ позволяет на ранних этапах терапии выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания и выбрать в отношении их оптимальную терапевтическую стратегию.

ОНКОХИРУРГИЯ

Несостоятельность швов колоректального анастомоза и формирование хронического пресакрального синуса как исход тотальной мезоректумэктомии

Ф.Ш. Ахметзянов, В.И. Егоров, О.В. Лютикова

Место работы: ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань

e-mail: drvasiliy21@gmail.com

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с раком прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 499 пациентов с раком прямой кишки, которым с 2011 по 2017 г. проведено хирургическое лечение. У 324 пациентов выполнена тотальная мезоректумэктомия с формированием низких, ультранизких анастомозов колоректальных анастомозов и колоанальных анастомозов. С целью профилактики гнойно-септических осложнений со стороны малого таза и формирования пресакрального синуса применялась оригинальная методика аспирационного дренирования полости малого таза. Для лечения несостоятельности швов колоректального анастомоза применялась оригинальная методика консервативного лечения данной патологии. Изучена эффективность применения EndoVac, фибринового клея, хирургических иссечений при формировании хронического пресакрального синуса. Проводилось изучение факторов развития несостоятельности швов анастомозов.

Результаты. Из 499 пациентов у 56 (11,2%) развилась несостоятельность швов колоректального анастомоза. После тотальной мезоректумэктомии несостоятельность швов колоректального анастомоза выявлена у 46 (14,2%) пациентов. У 38 (82,6%) пациентов несостоятельность швов анастомоза удалось разрешить консервативно при применении оригинальной методики аспирационного дренирования полости малого таза. Семи (15,2%) пациентам потребовалось форми-

рование разгрузочных колостом и у одного (2,2%) пациента выполнено разведение анастомоза. Установлены следующие факторы, которые статистически достоверно влияют на развитие несостоятельности швов анастомоза: высота расположения опухоли, высота расположения анастомоза, проведение тотальной мезоректумэктомии, индекс массы тела. Среднее время лечения хронического пресакрального синуса после применения различных методик лечения составило 8 мес.

Заключение. Тотальная мезоректумэктомия является статистически достоверным фактором развития несостоятельности швов колоректального анастомоза и формирования хронического пресакрального синуса. Применение оригинальной методики аспирационного дренирования достаточно высокой эффективностью позволяет предупреждать развитие абсцессов и флегмон малого таза и препятствовать формированию хронического пресакрального синуса. Различные тканевые герметики и система EndoVac являются эффективными средствами в случае развития хронического пресакрального синуса.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Флуоресцентн+В86: В97о-контролируемая резекция глиальных опухолей головного мозга

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. Улучшить результаты радикальности хирургической резекции глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. 31 пациенту с глиальными опухолями разной степени злокачественности выполнена флуоресцентно-контролируемая резекция с использованием препарата «Фотодитазин». Оценивалась эффективность, чувствительность и специфичность метода, степень радикальности резекции применительно к хирургии глиом. С целью индукции видимой флуоресценции использован отечественный препарат группы хлоринов Е62 поколения «Фотодитазин». Оценка опухолей производилась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 г.

Во время нахождения больного на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5–2 часа до предполагаемого удаления опухолевой ткани, больному внутривенно вводят препарат отечественного производства «Фотодитазин» (ООО «Вета-Гранд» Россия) с действующим веществом – хлорин Е6, разведенный на 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного. «Фотодитазин» избирательно накапливается в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной, что позволяет по характерной для хлоринов красной флуоресценции идентифицировать опухолевые участки мозга.

Результаты. Для хирургии глиом Grade I–II чувствительность метода составила 68,3%, специфичность – 60,1%. Для хирургии глиом Grade III–IV чувствительность метода 85,4%, специфичность – 76,2%. Степень достижения GTR (gross total resection) в хирургии глиом Grade I–II – 79,3%, для хирургии глиом Grade III–IV – 95,6%.

Заключение. Интраоперационная флуоресцентная диагностика с использованием «Фотодитазина» в хирургии глиальных

ных опухолей различной гистологической структуры является высокоэффективным, высокочувствительным и высокоспецифичным методом, что позволяет повысить радикальность хирургического удаления глиальных опухолей.

Изменения основных показателей гемодинамики при применении дексмедетомидина в анестезиологическом пособии у нейроонкологических больных

М. В. Румянцева, Р. В. Назаров, А. Н. Кондратьев

Место работы: ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: Rumyantseva-MV@yandex.ru

Цель. Оценить изменения основных показателей гемодинамики и частоту использования вазопрессоров при анестезиологическом пособии, включающем дексмедетомидин, при удалении опухолей головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента (средний возраст 51 ± 12 лет (Mean $\pm$ Std)), подвергшихся плановому оперативному лечению в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова по поводу объемных образований головного мозга (супратенториальной локализации – 28% и субтенториальной – 72%). У всех больных вводный наркоз включал: миорелаксанты (пипекуроний 0,1 мг/кг или рокуроний 0,6 мг/кг), гипнотик (пропофол 2 мг/кг), опиоидный анальгетик (фентанил $4,7 \pm 0,6$ мкг/кг) альфа2-адреноагонист (дексмедетомидин). Поддержание анестезии: гипнотик (пропофол $4,4 \pm 0,9$ мг/кг/ч), опиоидный анальгетик (фентанил $1,3 \pm 0,4$ мкг/кг/ч) альфа2-адреноагонист (дексмедетомидин). Все больные были разделены на две группы в зависимости от дозировки дексмедетомидина: В I группе (58 пациентов) вводный наркоз: дексмедетомидин $1,5 \pm 0,4$ мкг/кг; поддержание анестезии: дексмедетомидин $0,4 \pm 0,2$ мкг/кг/ч. Во II группе (34 пациента) вводный наркоз: дексмедетомидин $0,7 \pm 0,1$ мкг/кг; поддержание анестезии: дексмедетомидин $0,2 \pm 0,1$ мкг/кг/ч. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходному АД и ЧСС, положению на операционном столе и локализации объемного образования головного мозга.

Результаты. В I группе исходное значение среднего АД 101 ± 13 мм. рт. ст., ЧСС 73 ± 10 ударов в минуту. После вводного наркоза среднее АД 110 ± 19 мм. рт. ст., ЧСС 45 ± 10 уд. в мин. Через 20 мин. после вводного наркоза среднее АД 93 ± 15 мм. рт. ст., ЧСС 52 ± 8 уд. в мин. К моменту полного ушивания операционной раны среднее АД 88 ± 14 мм. рт. ст., ЧСС 55 ± 9 уд. в мин. В I группе только у 1 пациента (1,7%) отмечалась артериальная гипотензия. Артериальная гипотензия отмечалась после усадки на операционном столе (операция в положении сидя), необходимость в применении вазопрессора была кратковременной. Во II группе исходное значение среднего АД 103 ± 13 мм. рт. ст., ЧСС 76 ± 14 уд. в мин. После вводного наркоза среднее АД 107 ± 19 мм. рт. ст., ЧСС 44 ± 7 уд. в мин. Через 20 мин. после вводного наркоза среднее АД 86 ± 17 мм. рт. ст., ЧСС 54 ± 7 уд. в мин. К моменту полного ушивания операционной раны среднее АД 85 ± 13 мм. рт. ст., ЧСС 53 ± 8 уд. в мин. Во II группе у 3 пациентов (9%) отмечалась артериальная гипотензия. Во всех трех случаях вазопрессоры применялись после усадки на операционном столе. В двух из трех случаев необходимость сохранялась до момента удаления опухоли. В одном из трех случаев применение было кратковременным.

Заключение. В обеих группах после вводного наркоза преобладал периферический сосудосуживающий эффект, вызывающий повышение системного сосудистого сопротивления и АД с дальнейшим снижением ЧСС. Такие изменения показателей гемодинамики наблюдались непродолжительный промежуток времени и в дальнейшем в течение операции преобладал центральный симпатолитический эффект (снижение ЧСС и АД). Сочетанное использование опиоидного анальгетика и альфа2-адреноагониста взаимно уменьшает частоту побочных действий и при этом создает оптимальные условия для выполнения нейрохирургических операций. При использовании дексмедетомидина артериальная гипотензия встречается редко и как правило кратковременно.

Интраоперационное применение кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в хирургии глиальных опухолей головного мозга: результаты пилотного исследования

К. С. Яшин, Е. Б. Киселева, Л. Я. Кравец, Н. Д. Гладкова, И. А. Медяник, А. Ю. Ермолаев, А. В. Морев

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

e-mail: jashinmed@gmail.com

Цель. Оценить возможности интраоперационного применения метода кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) в хирургии глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. В исследование были включены 17 пациентов (10 мужчин, 7 женщин) с опухолями головного мозга различной степени злокачественности: астроцитомы Grade I, II – 5, Grade III – 9, Grade IV – 2 пациента, 1 пациент – с одиночным метастазом рака молочной железы. Интраоперационное сканирование проводили на оптическом когерентном томоскопе «ОКТ 1300-Е» (ООО «Биомедтех», Россия, регистрационное удостоверение на медицинское изделие №ФСР 2012/13479 от 30 мая 2012 г.).

КП ОКТ формирует два вида изображений структуры ткани: 1) изображения в исходной поляризации (получение которых возможно в большинстве существующих систем для интраоперационной диагностики); 2) изображения в кросс-поляризации (ортогональной поляризации), на которых возможно дифференцировать элементы ткани, слабо визуализируемые или не визуализируемые на ОКТ изображениях в исходной поляризации. В процессе удаления опухолей в областях, где возникали сложности в определении типа ткани под микроскопом, производилась дифференцировка с использованием выявленных ранее критериев в ходе исследования на материале операционных биопсий. Всего было проанализировано 181 изображение и установлен соответствующий тип ткани: кора – в 27 случаях, белое вещество – в 90 случаях, опухоль – в 66 случаях.

Результаты. Кора на интраоперационных КП ОКТ-изображениях в исходной поляризации характеризуются неоднородным медленно затухающим сигналом с вертикальной исчерченностью. Такой характер сигнала можно считать специфическим для коры головного мозга в норме. В ортогональной поляризации можно отметить наличие низкоинтенсивного быстро затухающего сигнала. В случае

изменения микроструктуры коры (например, глиозные изменения от предшествующего оперативного вмешательства) ОКТ-сигнал от нее меняется: в исходной поляризации становится неоднородным с появлением участков более высокой интенсивности, исчезают «сосудистые тени», а в ортогональной – неоднородным с появлением участков более интенсивного сигнала.

Опухоль вне зависимости от степени злокачественности на КП ОКТ-изображениях характеризуется низкой интенсивностью и медленной скоростью затухания в исходной поляризации, в ортогональной поляризации – практически полным отсутствием сигнала. Белое вещество на КП ОКТ-изображениях в исходной и ортогональной поляризациях представлено полосой интенсивного сигнала с быстрым затуханием. При этом обращает на себя внимание интенсивный однородный ОКТ-сигнал в ортогональной поляризации по сравнению с корой и опухолью. Для уточнения границ опухолевого поражения коры ОКТ было использовано у 9 пациентов (53%). В случае видимого прорастания коры опухолью ОКТ сканирование проводилось от опухоли в сторону визуально неизменной коры до появления характерного для нормальной коры ОКТ-сигнала.

В случае отсутствия видимых нарушений структуры коры ОКТ исследование проводилось от области прорастания опухолью коры по данным предоперационного МРТ и соответствующих данных навигационной станции. Во всех случаях было выявлено распространение процесса за видимые в белом свете микроскопа границы опухоли. Для дифференцировки опухоли и белого вещества ОКТ было использовано у всех пациентов. Учитывая возможную вариабельность получаемых изображений в зависимости от ряда причин (например, степени выраженности отека мозговой ткани) предпочтительно выбиралась методика ОКТ-исследования со сканированием белого вещества в контрольной области (не вызывающей сомнения) с сохранением изображения для последующего сравнения с ним других получаемых изображений.

В настоящем исследовании контрольное ОКТ изображение до начала удаления опухоли было получено при наличии участка белого вещества между корой и опухолевым узлом у 9 пациентов (53%). Если на начальном этапе операции получение изображения в контрольной области не возможно ввиду прорастания опухолью коры или большой распространенности опухолевого процесса, для сравнения применялись выявленные критерии и типичные изображения белого вещества. После удаления части опухоли у 7 пациентов (41%) удалось получить контрольное ОКТ-изображение по границе резекции, которое применялось далее. При наличии на границе опухолевой резекции КП ОКТ-сигнала отличного от референтного и отсутствии функционально-значимых трактов в сканируемой области по данным нейрофизиологического мониторинга принималось решение о дальнейшей резекции. При наличии функционально значимых трактов белого вещества по данным субкортикальной стимуляции получаемый характерный для белого вещества ОКТ сигнал позволял остановить дальнейшую резекцию.

Заключение. Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография имеет высокий потенциал для интраоперационного использования в ходе хирургических вмешательств по поводу глиом для уточнения границ опухолевого роста. Использование визуальных КП ОКТ критериев позволяет уточнить границы опухолевого процесса как на поверхности коры, так и в белом веществе. Совместный анализ данных ОКТ, навигационной станции и нейрофизиологического

мониторинга позволяет принять решение об объеме резекции в конкретной области.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования 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 гипофракционирования, 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 Энтонна были рассчитаны следующие дозо-эквивалентные режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр до СОД = 24 Гр (1-я группа исследования); 5 фракций по 6 Гр до СОД = 30 Гр (2-я группа исследования); 7 фракций по 5 Гр до СОД = 35 Гр (3-я 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 с 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-й группе – 7,58 см³; во 2-й группе – 8,83 см³, в 3-й группе – 9,41 см³, различий по группам не выявлено, p=0,25.

Результаты. Пациенты наблюдались от 1 до 58 мес. (Me=8,8 мес.), рандомизация в группы исследования проводилась без стратификации, медиана время наблюдения в 1-й, 2-й и 3-й группах составили 2,5, 9,13 и 10,97 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости для всех групп – 12,3 мес. (95% ДИ: 9,05–22,2). 12-месячная общая выживаемость составила 51%, 24-месячная – 36%. В 1-й, 2-й и 3-й группах исследования медиана общей выживаемости была 5,3 мес. (95% ДИ: 7,6–22,2), 15,5 мес. (95% ДИ:

9,05–22,2) и 23,3 мес. (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 мес. во всей группе наблюдения составила 66,4 и 43%. На сроке 12 мес. в 1-й, 2-й и 3-й 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-й, 2-й и 3-й 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 гипотракционирования крупных метастазов в головном мозге является предпочтительным самостоятельным методом лечения в случае инопрабельных локализаций метастазов. По предварительной оценке, более короткие режимы 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-й группе исследования (с учетом погрешности в наборе пациентов при рандомизации).

Молекулярные эффекты адьювантной химиотерапии глиобластомы в отношении нормальной ткани головного мозга экспериментальных животных *in vivo*

Э.В. Григорьева

Место работы: Институт молекулярной биологии и биофизики ФИЦ ФТМ, Новосибирск
e-mail: elv_grig@mail.ru

Цель. Глиобластома является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей мозга, эффективность лечения которой до сих пор остается невысокой, а прогноз течения заболевания неблагоприятным. Одним из ключевых компонентов стандартной схемы лечения глиобластомы является адьювантная радио-химиотерапия с применением алкилирующего агента темозоломида в качестве основного химиотерапевтического препарата, часто дополняемая дексаметазоном для предотвращения отека мозга. Основной целью проводимой химиотерапии является уничтожение остаточных опухолевых клеток и предотвращение рецидива заболевания, однако наряду с этим побочный эффект используемых препаратов заключается в негативном влиянии на нормальную ткань головного мозга, окружающую место резекции опухоли.

При этом значительному воздействию подвергаются как клетки мозга, так и внеклеточный матрикс (ВКМ), который составляет около 20% ткани головного мозга и во многом определяет (и ограничивает) способность клеток глиобластомы к активной инвазии в окружающую нормальную ткань. Особенностью ВКМ мозга является то, что он практически лишен таких молекулярных компонентов как фибронектин, коллаген, эластин и в основном состоит из гиалуроновой кислоты и сложных белково-углеводных молекул, называемых протеогликанами (ПГ). Изменение экспрессии и состава протеогликанов под действием длительной химиотерапии может приводить к значительным нарушениям нормальной структуры ВКМ ткани головного мозга, ускоренной инвазии остаточных опухолевых клеток и развитию рецидива заболевания. Целью данного исследования было изучить влияние темозоломида и дексаметазона на экспрессию основных протеогликанов и структуру ткани головного мозга крыс Wistar и оценить

функциональную роль этих изменений в экспериментальной системе *in vivo*.

Материалы и методы. В исследовании была использована ткань головного мозга крыс Wistar до и после обработки животных различными препаратами на основе темозоломида, дексаметазоном и их комбинацией в течение 5 дней. Уровень экспрессии основных протеогликанов (синдекан-1, глипикан-1, перлекан, декорин, бигликан, версикан, нейрокан, бревикан, аггрекан, ХСПГ4/NG2, CD44, люмикан) был определен методами ОТ-ПЦР анализа в реальном времени и иммуногистохимического окрашивания (ИГХ) на белковую часть сложной молекулы протеогликана. Содержание и состав углеводных цепей гликозаминогликанов (ГАГ) и структуры ВКМ мозга изучали методом ИГХ с использованием антител на углеводные эпитопы гепарансульфата (ГС) и хондроитинсульфата (ХС).

Результаты. Было показано, что внутрибрюшинное введение дексаметазона в дозах 0,1–5 мг/кг веса животного приводило к изменению уровней экспрессии коровых белков большинства их исследованных протеогликанов (синдекан-1, глипикан-1, декорин, бигликан, версикан, бревикан, ХСПГ4/NG2, люмикан) в гиппокампе и коре головного мозга в дозо-зависимой манере. При этом наиболее выраженный эффект на транскрипционную активность соответствующих генов наблюдался при однократном применении высокой дозы дексаметазона (5 мг/кг), в то время как многократное применение низких доз дексаметазона приводило к менее выраженным изменениям экспрессии коровых белков. При этом все использованные дозировки дексаметазона значительно изменяли содержание углеводных цепей ГАГ в мозге обработанных животных.

Химиопрепараты на основе темозоломида (Темодал, Темозоломид-Тева, Темцитал, Темозоломид-Рус) (30 мг/кг веса животного) проявляли различные эффекты по отношению к экспрессии коровых белков протеогликанов в ткани головного мозга крыс – от полного отсутствия до заметного влияния на экспрессию соответствующих генов. Однако аналогично дексаметазону, все из них изменяли содержание углеводных цепей ГАГ. Комбинированная обработка животных дексаметазоном (2,5 мг/кг) и темозоломидом (30 мг/кг) приводила к наиболее значительным изменениям экспрессии коровых белков протеогликанов, содержания углеводных цепей ГАГ различных типов и очевидному нарушению структуры внеклеточного матрикса ткани головного мозга экспериментальных животных. Такие изменения носили про-канцерогенный характер, способствовали более активной пролиферации опухолевых клеток глиобластомы и их инвазии в окружающую нормальную ткань головного мозга, что может способствовать развитию рецидива заболевания.

Заключение. Согласно полученным данным, общепринятая схема химиотерапевтического лечения глиобластомы негативно влияет на экспрессию протеогликанов и структуру ВКМ нормальной ткани головного мозга в экспериментальной системе *in vivo*. Наиболее значительным изменениям подвергается состав и содержание углеводных цепей гликозаминогликанов, которые могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры степени токсического воздействия применяемых химиопрепаратов. Во время терапии темозоломидом, доза и режим введения дексаметазона имеет значение, и многократное применение низких доз выглядит более предпочтительным, чем однократное применение высокой дозы дексаметазона. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (№ 16-15-10243).

ДНК-аптамеры к EGFR как потенциальные блокаторы пролиферации клеток глиобластомы человека

О.М. Антипова^{1,2}, А.А. Новосельцева^{1,2}, С.Ф. Дрозд², А.В. Головин², 5, 6, Е.Г. Завьялова^{1,2}, Г.В. Павлова^{2,3,4}, А.М. Копылов^{1,2}

Место работы: ¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва; ²ООО «Апто-Фарм», Москва; ³Институт биологии гена РАН, Москва; ⁴НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва; ⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва; ⁶Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
e-mail: antipovachem@gmail.com

Цель. Глиобlastома (ГБМ) – агрессивная опухоль мозга со средней медианой выживаемости менее года. Новые протоколы терапии ГБМ должны быть направлены на подавление пролиферации наиболее активной фракции гетерогенной клеточной популяции ГБМ, что достигается комбинацией традиционных неспецифических блокаторов пролиферации (например, темозоломид) со специфическими блокаторами клеток наиболее агрессивной фракции (например, имеющих специфический онкомаркер EGFR). Значимым подходом может стать использование аптамеров («химических анти-тел»). В работе рассматриваются начальные этапы изучения потенциала ДНК-аптамеров к EGFR для тераностики ГБМ.

Материалы и методы. Образцы тканей опухоли получены из Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Уровень экспрессии набора маркерных генов определяли методом RT-PCR. ДНК-аптамеры к EGFR собраны в базу данных и проанализированы на варианты вторичных структур с помощью mFold, KineFold. EGFR (R&D Systems) иммобилизован на GLM-чипе для ProteOn (Bio-Rad). ДНК-аптамеры (Евроген) (100 и 300 нМ в PBS) использовали в качестве аналита в поверхностном плазмонном резонансе (ППР). Положительный контроль для аптамеров – моноклональные антитела к EGFR: 225 и H11 (Invitrogen). Отрицательный контроль для иммобилизованного белка – бычий сывороточный альбумин (БСА).

Результаты. Из 19 образцов повышенную экспрессию гена EGFR (индекс 100 и выше) показали 8 образцов, еще 2 образца имели индекс в несколько десятков; таким образом, около половины образцов ГБМ были EGFR-положительными. Сравнить свойства известных ДНК-аптамеров по результатам аннотации не удастся, поскольку нет единообразия в тестах на активность. Поэтому проведен сравнительный анализ аффинности выбранных ДНК-аптамеров методом ППР. Проанализировано связывание 17 аптамеров к EGFR. При 100 нМ слабое связывание наблюдалось для всех аптамеров, наибольший сигнал был отмечен для аптамеров TuTu20 и U31. При 300 нМ связывались все аптамеры, сигнал от аптамера Gao55 был сильнее, чем от других. Антитела к EGFR 225 и H11 связывались при 12 и 25 нМ соответственно. Сигнал антитела H11 сильнее, чем для 225. Выбраны аптамеры-лидеры с наибольшей аффинностью к иммобилизованному EGFR: TuTu20, Gao55, ZH-U31.

Заключение. EGFR является значимым онкомаркером для тераностики ГБМ. Проведен сравнительный анализ ДНК-аптамеров к EGFR. Три аптамера можно транслировать как потенциальные агенты, а также как альтернативу/дополнение к моноклональным антителам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (RFMEFI57617X0095).

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Оценка непосредственной эффективности и переносимости режима индукционной химиотерапии (ИХТ) по схеме TPF в рамках комбинированного органо-сохранного лечения при местно-распространенном раке гортани, гортаноглотки и ротоглотки

Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Е.Ю. Карпенко, А.А. Пайчадзе

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва
e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

Цель. Оценка непосредственной эффективности и переносимости режима ИХТ по схеме TPF в рамках комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани, гортаноглотки и ротоглотки III–IVB стадий (T2-4N0-3M0).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 38 пациентов. Из них женщин – 3 (10,7%), мужчин – 35 (89,3%) в возрасте от 23 до 69 лет. Распределение по локализации: 13 пациентов (34,3%) – рак гортани, 17 (44,7%) – рак гортаноглотки, рак ротоглотки – 8 (21,0%).

Результаты. Весь запланированный объем лекарственного лечения завершили 35 (92,1%) пациентов. Стандартные 3 курса ИХТ получили 26 (74,3%) пациентов; 5 (14,3%) больных получили 4 курса; двум (5,7%) пациентам проведено 5 курсов; еще двум (5,7%) – 6 курсов лечения. Объективный ответ составил 80% (28 человек), из них у 50% – ПО. В 14,2% случаев (5 пациентов) – стабилизация процесса. Прогрессирование наблюдалось у 2 (5,7%), что потребовало выполнения органо-уносящего хирургического вмешательства. Всем пациентам, достигшим ОО на фоне ИХТ, во втором этапе комбинированного лечения реализована ХЛТ/ЛТ по радикальной программе. Токсические реакции отмечались у всех больных. Наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность I–III степени, несмотря на профилактическое введение КСФ. Кроме того, наблюдались признаки гастро-интестинальной и почечной токсичности (I–II степени). Все НЯ поддавались коррекции и не требовали прерывания лечения.

Заключение. ИХТ по схеме TPF с последующей ХЛТ может быть эффективной альтернативой хирургическому лечению для пациентов с вышеуказанной локализацией, преимущественно молодого возраста, соматически сохраненных, социально активных, и позволяет избежать калечащих операций без потери онкологического результата. Данный режим имеет прогнозируемый профиль токсичности и хорошо переносится вышеуказанной категорией пациентов. Кроме того, индукционная химиотерапия на первом этапе позволяет оценить чувствительность опухоли к платиносодержащей терапии, и, в зависимости от этого, планировать дальнейшее лечение.

Молекулярно-генетический анализ в диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы

О.С. Сердюкова, Ю.А. Верякина, 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, позволяющей 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 миРНК проведен с использованием метода ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического коэффициента Манна – Уитни.

Результаты. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК-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 миРНК-146b в 8 раз (p<0,05), миРНК-221 – в 3 раза (p<0,05), миРНК-375 – в 4 раза (p<0,05), миРНК-199b – в 3 раза (p<0,05), миРНК-183 – в 4 раза (p<0,05) в подгруппе опухолей с диагнозом «фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ». Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183, -551, -7 между подгруппами «фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ» и подгруппой «АИТ» показал статистически достоверное увеличение 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.

Индукционная химиотерапия в комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями гортани и гортаноглотки

Ю.В. Белевич, Е.Л. Чойнзонов, В.Е. Гольдберг, С.Ю. Чижевская, Н.О. Попова, В.В. Высоцкая, Е.И. Симолина

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

e-mail: Belevich-Yuliya@mail.ru

Целью исследования является повышение эффективности комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки за счет использования индукционной химиотерапии и модифицированных вариантов лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 116 больных раком гортани и гортаноглотки II–IV (T2–4N0–2M0) стадии опухолевого процесса. В группу исследования вошло 20 пациентов, из них мужчин – 17, женщин – 3, средний возраст – 55,9 лет. У всех пациентов морфологически верифи-

цированный плоскоклеточный рак гортани (85% пациентов) и гортаноглотки (15% пациентов). Пациентам I группы (n=20) проводилось 2 курса индукционной химиотерапии с интервалом 3–4 недели по схеме «доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м²» с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр два раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД = 40,0 изоГр.

Затем тем больным, эффект лечения которых был достигнут как полная регрессия, продолжалась лучевая терапия до радикальной СОД = 65,0 изоГр. Пациентам с эффектом лечения «частичная регрессия и стабилизация процесса» следующим этапом комбинированного лечения выполнялось оперативное лечение. Пациентам II группы (n=96) проводилось два курса индукционной химиотерапии с интервалом 3–4 недели по схеме: паклитаксел 175 мг/м² карбоплатин АUC – 6 с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр два раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД = 40,0 изоГр.

Эффект лечения оценивался по аналогичным критериям, как и в I группе. Всем пациентам проводилась морфологическая верификация опухолевого процесса с определением гистотипа, степени дифференцировки, лечебного патоморфоза. Для оценки эффекта лечения (до лечения, после двух курсов индукционной химиотерапии, после лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы на СОД = 40 изоГр) проводились: видеоларингоскопия, ультразвуковое исследование, спиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-Технетрилом.

Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение индукционной химиотерапии и лучевой терапии оценивались с помощью шкалы RECIST 1.1. Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивалась на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4. Степень местных лучевых повреждений нормальных тканей и критических органов определялась согласно шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC. На основании комплекса клинических данных, инструментальных исследований, а также лабораторных показателей проведен анализ особенностей течения послеоперационного периода. При комбинированном лечении учитывалась частота послеоперационных осложнений. Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 8.0».

Результаты. У пациентов I группы после проведенного первого этапа комбинированного лечения полная регрессия наблюдалась у 11 больных (49,4±4,0%), что подтверждалось данными видеоларингоскопии с морфологическим контролем (зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени). Во II группе полная регрессия опухоли отмечалась у 33 (34,4±4,8%) пациентов. Больным I группы, эффект лечения которых оценен как частичная регрессия (40,9±5,2%) и стабилизация процесса (9,7±3,2%), было выполнено хирургическое вмешательство, в том числе в 39,1±4,3% случаев – органосохранные операции, в 60,9±3,6% случаев – радикальные операции (ларингэктомию или комбинированная ларингэктомию с или без лимфодиссекции).

Больным II группы, эффект лечения которых оценен как частичная регрессия (46,9±5,1%) и стабилизация процесса (18,7±3,9%), также проводилось хирургическое лечение, в том числе в 31,7±5,8% случаев – органосохранные операции, в 68,3±5,8% случаев – радикальные операции. Практически все пациенты I группы удовлетворительно пере-

носили лечение. Основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были аллопеция – в 100% случаев, тошнота I–II ст. – у 9 (46,6±3,7%) пациентов, лейкопения I ст. – у 2 (10,3±4,3%) пациентов, что связано с фармакологическими особенностями применяемых цитостатиков. Во II группе основными осложнениями были тошнота I–II ст. – у 7 (7,3±2,7%) пациентов, артралгия/миалгия – у 15 (15,6±3,7%) больных, аллергические реакции – у 3 (3,1±1,7%) пациентов, аллопеция так же наблюдалась в 100% случаев.

Все осложнения были купированы в короткие сроки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенные курсы химиотерапии в сравниваемых режимах переносятся больными удовлетворительно. После проведения курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы у 5 (25,4±3,6%) пациентов I группы и 31 (32,3±4,8%) пациента II группы было зарегистрировано появление на коже полей облучения эритемы (I степень лучевых реакций по RTOG/EORTC), что не требовало специального лечения и прерывания курса облучения.

У 11 пациентов (55,3±4,3%) в I группе и 21 (21,9±4,2%) больного во II группе на коже отмечался сухой эпидермит, а на слизистой – эпителиит, что соответствовало II степени выраженности лучевых реакций по RTOG/EORTC, купированных магнитолазерной терапией. Частота и выраженность лучевых реакций в обеих группах статистически значимо не отличались.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что применение режима индукционной химиотерапии по схеме «доцетаксел, цисплатин» и модифицированного режима лучевой терапии в 49,4±4,0% случаев позволяет избежать операции за счет полной регрессии опухоли, а в 39,1±4,3% случаев выполнить органосохранные и функционально щадящие операции, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

САРКОМЫ

Реконструктивно-пластические операции при десмоидных фибромах туловища и конечностей

А.В. Ядрин, В.Ю. Карпенко, О. В. Новикова, А.В. Бухаров, В.А. Державин

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: anna_16.06@mail.ru

Цель. Оценить результаты хирургического лечения ДФ туловища и конечностей с использованием реконструктивно-пластических операций (РПО).

Материалы и методы. В исследование включено 79 пациентов с диагнозом ДФ, которым в период с 2005 по 2016 г. выполнены РПО. Среди них 30 (38%) мужчин и 49 (62%) женщин в возрасте от 10 до 66 лет (медиана – 32 года). По локализации преобладали опухоли туловища – 49%, далее по частоте следовали ДФ плечевого пояса – 29%, ягодичной области и нижней конечности – 17%, мультифокальные ДФ – 4%. Среди 79 пациентов 34 (43%) обратились впервые и 45 (57%) – по поводу рецидивов ДФ. В 58% хирургических вмешательств выполнена пластика местными тканями, в 22% – композитной сеткой, в 19% использовали локальные

ротационные лоскуты на осевом кровоснабжении, одному пациенту установлен эндопротез. В послеоперационном периоде системное лекарственное лечение проводилось 29 пациентам, из них 19 – гормональная терапия, 9 – химиотерапия и одному пациенту комбинированное лечение – лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией.

Результаты. Осложнения возникли в 6 случаях (7%): гематома – 1 человек, инфекционные осложнения – 1, краевой некроз лоскута – 2, неврит лучевого нерва с парезом разгибателей кисти – 1. При плановом морфологическом исследовании у 50 (63%) больных операции выполнены в объеме R0 и у 28 (35%) – R1. Период наблюдения составил от 3 до 118 мес. (медиана – 42 мес). Рецидивы ДФ возникли у 27 (34%) пациентов.

Заключение. Использование реконструктивно-пластических операций в лечении ДФ туловища и конечностей позволяет добиться хороших функциональных и анатомических результатов при относительно невысокой частоте рецидивов. Положительный край резекции не всегда сопровождается развитием рецидива, что обуславливает возможность планирования хирургического лечения с учетом последующего качества жизни больных.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Регуляторные супрессорные Т-клетки в периферической крови и костном мозге при лимфоопролиферации

Т.Ю. Мушкаркина, Е.Г. Кузьмина, Т.В. Константинова, Н.П. Сироткина, В.Г. Курасова

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: jeweltany@gmail.com

Цель. Оценить уровень регуляторных супрессорных Т-клеток (Treg) в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) и неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) с локализованным или лейкоэмическим поражением.

Материалы и методы. Исходный уровень супрессорных Treg-клеток определен в ПК 29 пациентов с локализованным процессом и у 53 пациентов с лейкоэмическим поражением. В КМ – у 28 и 24 пациентов соответственно. Популяцию Treg-клеток определяли по фенотипу CD45 CD4 CD25 CD127low/ – (FACS Canto II, BD Biosciences). Контроль – данные 40 практически здоровых людей. Средние групповые показатели сопоставлены с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни, используя программу «STATISTICA 8.0».

Результаты. При локализованной форме, когда аберрантные лимфоциты сосредоточены в зоне очага поражения, процент Treg-клеток в ПК составил 6,39% при норме 3,69%. У пациентов с лейкоэмическим процессом, где относительное число клональных В-лимфоцитов в ПК велико и в среднем равняется 65%, процент Treg-клеток был значимо более высоким – 8,27%. Абсолютное число Treg-клеток при локализованных формах было близко к норме (0,053×10⁹ кл/л vs. 0,031×10⁹ кл/л), в то время как при лейкоэмических формах их количество превышало ее почти на порядок (0,192×10⁹ кл/л, p<0,05).

Костный мозг При локальных формах процент Трег-клеток в КМ был в 1,4 раза выше, чем в ПК и составлял 8,76% и 6,39% соответственно; абсолютное же количество в КМ в 4 раза превышало их уровень в ПК ($0,220 \times 10^9$ кл/л vs. $0,053 \times 10^9$ кл/л). При лейкоэмическом поражении КМ процент Трег-клеток в среднем составил 12,08% (в ПК – 8,27%); абсолютное число в 2,2 раза превышало их уровень в ПК ($0,430 \times 10^9$ кл/л и $0,192 \times 10^9$ кл/л). Таким образом, при распространенной форме относительное и абсолютное количество Трег-клеток больше, чем при локализованной форме лимфопролиферации. В КМ супрессорных Трег-клеток больше, чем в ПК.

Заключение. Предполагается, что при локализованной форме большее число Трег-клеток в КМ по сравнению с ПК отражает объем выполняемых ими функций по подавлению активности аутореактивных и других типов клеток, образующихся в процессе гемопоэза и иммуногенеза и должен примерно соответствовать или незначительно превышать их содержание в нормальном КМ.

Возможно, что при распространенных формах заболевания опухолевые клетки используют КМ в качестве благоприятной ниши вследствие происхождения и тропности. При этом они получают лучшие условия для выживания также из-за меньшего контроля территории КМ эффекторными Т-лимфоцитами и NK-клетками. Выявленное повышение уровня Трег-клеток может происходить как за счет обычной миграции в КМ из ПК, органов и тканей, так и за счет создания опухолевыми клетками благоприятных условий для конверсии активированных Т-хелперов в Трег-клетки.

Минимальная остаточная болезнь характеризует полноту ответа распространенных форм лимфопролиферативных заболеваний на лечение

Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина, Т.В. Константинова, С.В. Шахтарина, Н.В. Рябикова

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: kuzmina_e_g@mail.ru

Цель. Оценить величину МОБ в периферической крови, ПК и костном мозге, КМ как индикатор элиминации биологически активных опухолевых клеток при лечении В-хронического лимфолейкоза/неходжкинской лимфомы, ХЛЛ/НХЛ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 31 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями (В-ХЛЛ и НХЛ с поражением КМ и/или выходом клона в ПК). Фенотип клональной популяции определен в соответствии с международным стандартизованным подходом. Учитывали МОБ на $100\,000$ клеток на промежуточных и финальных этапах лечения: после 1–2, 3–4, 6–8 циклов (иммуно) химиотерапии, через 3–16 мес. после завершения лечения. Выполнено 44 определения МОБ в ПК и 44 – в КМ. Величина 0,01% – порог обнаружения МОБ. Для анализа использованы критерии Манна – Уитни и t-Стюдента.

Результаты. 1. Элиминация клона из ПК на этапах лечения В-ХЛЛ/НХЛ. Выявлены различные варианты реакции опухолевых клеток на 1–2 цикла терапии: из 8 исследований у 1 пациента достигнута их полная элиминация (МОБ=0,0006%); у 4 пациентов МОБ составляла в среднем 0,33% и у 3 – 5,98%. После 3–4 циклов ПХТ из 7 пациентов у 5 произошла полная элиминация опухолевых лимфоцитов (МОБ=0,0006–0,01%); у двух она в среднем составила 0,073%. После 6–8 циклов ПХТ из 18 случаев в 13 МОБ в ПК не обнаружена (0,003%);

у 4 пациентов она десятикратно превышала предыдущий уровень и в среднем составляла 0,049%; в 1 случае была еще на порядок выше – 4,96%. Через 3–16 мес. обследовано 9 пациентов при клинико-морфологической ремиссии. В 1 случае МОБ отсутствовала (0,0069%), в 8 составила 0,22%. Таким образом, у больных В-ХЛЛ/НХЛ при достигнутой клинико-морфологической ремиссии не исключено выявление остаточных опухолевых клеток в ПК.

2. Элиминации aberrантного клона из КМ на этапах лечения В-ХЛЛ/НХЛ. После 1–4 циклов ПХТ обследовано 10 человек: в 1-м случае не выявлено МОБ, у 3 больных она составляла 0,29%, еще в 3 случаях была на порядок выше – 2,59%, у остальных – 29%. После 6–8 циклов ПХТ обследованы 19 человек: в 11 случаях – полное отсутствие МОБ (0,003%), у 5 пациентов МОБ=0,29%, и у 3 – в среднем 5,58%. Через 3–16 мес. после лечения МОБ в КМ из 12 отсутствовала у 6 пациентов (0,0016%), в 5 случаях отмечен низкий уровень (0,11%), у 1 пациента выявлен рецидив заболевания с 10,3% клоном в КМ. Эффективность удаления опухолевых клеток из КМ была ниже, чем из ПК после 1–4 циклов ПХТ и по завершении лечения (6–8 циклов ПХТ) и повышалась в более отдаленные сроки.

Заключение. Мониторинг МОБ может и должен составить основу эффективного скрининга, оценки действенности лекарственных препаратов, стабильности ремиссии, раннего прогноза рецидива у пациентов с В-ХЛЛ/НХЛ. Необходимо учитывать, что элиминация опухолевых клеток из КМ занимает больше времени, чем из ПК. Активное внедрение этого подхода в практическую медицину актуально и своевременно.

Высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК у больных с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина в Иркутской области

М.В. Демченкова, Е.В. Зубкова, Д.Д. Мориков, Л.Е. Иванова, А.В. Шевчук, З.В. Дьяконенко, А.Л. Хороших, В.С. Шадов, А.Ю. Ефиркина

Место работы: ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск

e-mail: mdemchenkova@yandex.ru

Цель. Проанализировать результаты проводимой ВДХТ с аутоТГСК у больных с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина в Иркутском областном онкологическом диспансере за 2-летний период (2016–2018).

Материалы и методы. Проведен анализ 11 историй болезни пациентов с РР ЛХ, госпитализированных в Иркутский онкологический диспансер с января 2016 г. по июнь 2018 г. Медиана возраста пациентов составила 34 года (от 22 до 46 лет). Распределение по полу было следующим: мужчин – 6, женщин – 5. Преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания: 8 – с III–IV стадией, у 3 больных регистрировалась II стадия ЛХ. Среднее количество циклов терапии 1-й линии – 15 (от 8 до 25 циклов). Все пациенты в качестве индукционной терапии получила ПХТ по схеме ABVD, BEACOPP, лучевая терапия проводилась 10 пациентам. **Результаты.** На момент проведения ВДХТ с последующей аутоТГСК 5 человек имели рецидив ЛХ (у 2 пациентов – ранний рецидив и у 3 – поздний), у 6 человек регистрировалась резистентность к проводимой терапии (первичная – у 2, вторичная – у 4). Медиана времени от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации составила 1 год (1 год – 10 лет 9 мес.). Все пациенты получили кондиционирование по прото-

колу BeEAM ($n=11$). Стволовые кроветворные клетки получали из костного мозга ($n=1$), периферической крови ($n=10$). Клеточность трансплантата в среднем составляла $7,99 \times 10^6$ /кг. В качестве ВДХТ проводились курсы терапии по программе DNAP, GemOx, ICE, ESHAP. После проведения ВДХТ полная ремиссия (ПР) была достигнута у 5 пациентов, частичная ремиссия (ЧР) – у 5, не получено ответа – у 1 больного. Смертность на «день 100» составила 0%. Оценка ответа по завершении терапии (ВДХТ ауто-ТГСК) проведена у 9 пациентов: полная ремиссия была достигнута у 6 (67%) больных, 3 пациента (33%) не имели ответа на терапию или прогрессировали. Все пациенты до настоящего времени живы.

Заключение. На сегодняшний день в лечении первично-рефрактерной формы ЛХ или при ее рецидивах наиболее эффективна ВДХТ с поддержкой ауто-ТГСК. Значительно лучшие результаты имеют пациенты, ответившие на ПХТ II линии и имеющие ПР или ЧР на момент проведения ВДХТ. Количество линий стандартнодозовой терапии до ВДХТ, а также время от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации являются значимыми факторами прогноза эффективности терапии. При выявлении рецидива или диагностировании рефрактерности/резистентности ЛХ при проведении инициальной терапии пациент должен быть рассмотрен как кандидат на проведение сальваж-терапии по схемам ПХТ II линии и дальнейшей ВДХТ с ауто-ТГСК.

Особенности мутационного статуса генов иммунного ответа при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Е.Л. Назарова, С.В. Самарина, Э.Е. Сухорукова, И.Н. Данилова, В.И. Шардаков, Н.В. Минаева

Место работы: ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров
e-mail: nazarova@niigpk.ru

Цель. Оценить роль полиморфного статуса генов иммунного ответа в развитии ДВККЛ.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов с ДВККЛ и 30 – без онкогематологических заболеваний, сопоставимых с больными по гендерным и возрастным характеристикам (медиана возраста – 59,5 и 60 лет соответственно). В каждой группе 18 (60,0%) мужчин и 12 (40,0%) женщин. Генотипирование 20 полиморфных участков 14 генов иммунного ответа осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами.

Результаты. Выявлены различия в частоте распределения аллелей и гаплотипов генов TLR9 (A2848G) и TLR4 (Arg299Gln) в группах пациентов с ДВККЛ и здоровых лиц. Наличие в генотипе гена TLR9 аллеля «дикого» типа в гомо- и гетерозиготном состоянии повышало среднепопуляционный риск развития ДВККЛ почти в 6 раз ($OR=5,79$, $p=0,02$), мутантного аллеля гена TLR4 в гомо- и гетерозиготном состоянии – почти в 4 раза ($OR=3,75$, $p=0,03$). При сравнении полученных данных в зависимости от пола также были найдены статистически значимые различия в частоте обнаружения гаплотипов ряда генов иммунного ответа у больных и условно-здоровых мужчин. Они затрагивали гены TLR9 и IL4 (C-589T). Присутствие в гаплотипе гена TLR9 аллеля «дикого» типа в гомо- и гетерозиготном состоянии повышало риск развития данного заболевания почти в 31 раз ($OR=30,88$, $p=0,002$), наличие аллеля «дикого» типа в гомозиготном состоянии гена IL4 – в 5 раз ($OR=5,60$, $p=0,01$). У больных и условно здоро-

вых женщин различия касались мутационного статуса гена FCGR2A (His166Arg): обнаружение аллеля «дикого» типа превышало среднепопуляционный риск развития ДВККЛ в 6 раз ($OR=6,00$, $p=0,04$). Непосредственно у больных ДВККЛ обоого пола также найдены отличия в частоте распределения генотипов двух генов иммунного ответа. В группе мужчин – больных ДВККЛ присутствие гетерозигот гена TLR3 (Phe421Leu) повышало риск развития заболевания по сравнению с женщинами в 2 раза ($OR=2,00$, $p=0,02$), мутантных гомозигот – почти в 8 раз ($OR=7,76$, $p=0,02$). Наличие гомозигот «дикого» типа гена IL4 увеличивало шанс обнаружения ДВККЛ в группе мужчин в 8 раз чаще по сравнению с группой женщин ($OR=8,40$, $p=0,008$).

Заключение. Проведенные нами исследования мутационного статуса генов иммунного ответа при ДВККЛ носят пилотный характер. Выявлены различия в частоте распределения гаплотипов ряда генов иммунного ответа у больных ДВККЛ и у лиц, не имеющих онкогематологических заболеваний. Кроме того, обнаружены статистически значимые отличия мужчин от женщин – больных ДВККЛ, что необходимо учитывать при планировании исследований дизайна «случай – контроль». Дальнейшие исследования будут сконцентрированы на определении влияния найденных генетических особенностей на характер течения и эффективность лечения ДВККЛ.

Объем опухолевой профиликации в костном мозге при НХЛ/ХЛЛ отрицательно коррелирует с уровнем НК-клеток и CD8 Т-цитологических лимфоцитов

Е.Г. Кузьмина, Т.В. Константинова, Т.Ю. Мушкарина

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: kuzmina_e_g@mail.ru

Цель. В настоящем исследовании оценена состоятельность противоопухолевого иммунного надзора по сопоставлению уровня естественных (натуральных) киллеров, НК-клеток, и CD8 Т-цитотоксических лимфоцитов с объемом пролиферации опухолевых В-лимфоцитов в костном мозге (КМ) пациентов при неходжкинских лимфомах и В-хроническом лимфолейкозе, НХЛ/ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследован КМ 356 первичных пациентов НХЛ/ХЛЛ до специфического лечения: 262 из них имели минимальные признаки проявления aberrантной пролиферации в костном мозге (1-я группа), 68 пациентов с умеренной клональной В-клеточной пролиферацией (2-я группа), 26 пациентов с высокой пролиферацией В-лимфоцитов (3-я группа). Определяли клеточность костного мозга, процент и абсолютное число лимфоцитов. Методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACS Canto II оценивали процент aberrантных клональных В-лимфоцитов (CD20 CD5), НК-клеток (CD16 CD3-), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3 CD8).

Результаты. Относительное количество НК-клеток составило 15,6; 10,5 и 7,0% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. То есть повышение относительного количества aberrантных В-лимфоцитов в костном мозге коррелирует со снижением уровня НК-клеток. При повышении количества aberrантных В-клеток в костном мозге абсолютное число НК-клеток также возрастает, но не пропорционально приросту числа опухолевых клеток. Соотношение числа НК-клеток с числом опухолевых клеток (CD20 CD5) составило 12,1

в 1-й группе; 2,0 – во 2-й и 1,1 – в 3-й. Можно предположить, что для эффективного удаления aberrантных клеток из КМ численное соотношение НК-клеток с числом клональных лимфоцитов должно превышать число aberrантных лимфоцитов более чем на порядок.

Недостаточность реакций НК-клеток при элиминации опухолевых клеток дополняется активацией специфического противоопухолевого иммунитета. Так, низкая лимфоцитарная пролиферация опухолевых клеток в костном мозге (1-я группа) обеспечивается более высоким уровнем CD8 Т-лимфоцитов (29,1%). CD8 Т-лимфоциты, используя специфические механизмы, достаточно эффективно удаляют aberrантные клетки. Снижение количества CD8 Т-лимфоцитов (16,0%) отражает снижение уровня их компетенции и наблюдается уже при умеренной пролиферации В-клеток (2-я группа). Дальнейшее снижение уровня CD8 Т-лимфоцитов (4,7%) связано с активной высокой пролиферацией aberrантных В-лимфоцитов (3-я группа).

Заключение. Полученные результаты снижения уровня НК-клеток и CD8 Т-лимфоцитов можно трактовать как ослабление иммунного контроля гомеостаза КМ эффекторными лимфоцитами. Вследствие этого создаются более благоприятные условия для накопления и размножения опухолевых клеток в КМ.

Анализ результатов мобилизации аутологических гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой

К.А. Ветошкин, Н.А. Зорина, Е.Н. Зотина, Н.В. Исаева, Н.В. Минаева, М.Н. Хоробрых, Ф.С. Шерстнев, С.В. Утемов
Место работы: ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального Медико-биологического агентства», Киров
e-mail: kostyavetoshkin@yandex.ru

Цель. Множественная миелома (ММ) – заболевание, на долю которого приходится около 10% всех случаев злокачественных опухолей системы крови. Благодаря внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в том числе моноклональных антител, иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с данным заболеванием. Тем не менее трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) до сих пор остается востребованным лечебным подходом у больных ММ.

Результат аутоТГСК непосредственно зависит от цитостатического эффекта режима предтрансплантационной подготовки. Кроме того, немаловажным фактором остается и такой показатель, как сроки восстановления кроветворения в посттрансплантационный период, от которых зависит вероятность развития тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений. Своевременное и стабильное приживание трансплантата создает оптимальные условия для начала консолидирующей и/или поддерживающей терапии.

Одним из принципиальных условий восстановления кроветворения является количество заготовленных CD34 клеток. Установлено, что оптимальное содержание в аутотрансплантате CD34 клеток составляет не менее 4×10^6 /кг массы тела реципиента. Минимальный уровень CD34 клеток, обеспечивающий восстановление кроветворения – $2,0$ – $2,5 \times 10^6$ /кг массы тела. Заготовка трансплантата – принципиальный этап подготовки к аутоТГСК, целью которого

является получение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в количестве, достаточном для быстрого и надежного восстановления кроветворения после проведения режима кондиционирования. В этой связи нами проанализированы результаты аферезов гемопоэтических клеток-предшественников у больных множественной миеломой. Цель исследования: оценить эффективность мобилизации и заготовки ГСК у пациентов с ММ.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты гематологической клиники ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с установленным диагнозом ММ, имеющие показания к проведению аутоТГСК. Оценена эффективность мобилизации и заготовки ГСК у 52 пациентов, из них мужчин было 27, женщин – 25. Средний возраст больных на момент мобилизации и сбора ГСК составил $51,7 \pm 7,4$ лет, медиана – 53 года. Мобилизацию ГСК осуществляли путем назначения циклофосфана (4 г/м^2) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг день (подкожные инъекции).

Введение Г-КСФ начинали на 9–10 дни после назначения циклофосфана при количестве лейкоцитов в крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Стимулирующий эффект препарата оценивали путем ежедневного контроля уровня лейкоцитов и CD34 клеток в периферической крови. Процедуру афереза ГСК начинали при количестве CD34 клеток более 10 в 1 мкл венозной крови пациента. Сбор гемопоэтических клеток-предшественников осуществляли при помощи сепараторов клеток крови «Spectra Optia». После каждой процедуры цитафереза (перед операцией криоконсервирования) подсчитывали общее количество ядросодержащих клеток, процентное и абсолютное содержание ГСК. Подсчет числа кроветворных клеток-предшественников осуществляли методом проточной цитометрии согласно протоколу ISHAGE по наличию экспрессии маркера CD34. Абсолютное количество CD34 клеток пересчитывали на массу тела реципиента (кг). Критериями удовлетворительного ответа на стимуляцию Г-КСФ считали получение аутологических клеток-предшественников гемопоэза в количестве 4 млн/кг и более.

Результаты. Удовлетворительный результат мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников был получен у 47 (90,4%) пациентов. Результативность получения ГСК в указанной группе больных составила $4,8 \pm 4$ млн CD34 клеток (в пересчете на массу тела пациента) за 1 сеанс цитафереза. Количество процедур сбора ГСК, необходимое для получения полной трансплантационной дозы, варьировало от 2 до 4 сеансов (медиана – 3 сеанса лейкоцитафереза). У 5 (9,6%) больных результаты мобилизации и заготовки гемопоэтического материала оказались неудовлетворительными: в среднем, за одну процедуру афереза было заготовлено $0,8 \pm 0,4$ млн на кг клеток-предшественников гемопоэза, а для получения полной трансплантационной дозы потребовалось проведение от 3 до 5 сеансов цитафереза (медиана – 4). Установлено, что возраст, стадия заболевания, глубина ответа не влияли на количество CD34 клеток в заготовленном аутотрансплантате больных ММ.

Заключение. Мобилизация ГСК путем проведения курса высокодозного циклофосфана в сочетании с Г-КСФ является достаточно эффективным способом получения полной трансплантационной дозы гемопоэтических клеток-предшественников у пациентов с ММ.

Опыт применения брентуксимаба ведотина в терапии резистентной ALK-негативной системной анапластической крупноклеточной лимфомы

А.В. Кожемякина, И.Л. Образ, Н.Э. Мусаева, Е.В. Богомолова, И.Н. Титова, В.В. Ирбеткина, А.А. Модестов
Место работы: КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск
e-mail: sashulka_ko@mail.ru

Цель. Описать клиническое наблюдение по применению брентуксимаба ведотина (БВ) в терапии резистентной ALK-негативной сАККЛ.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение.

Результаты. Пациент Б.В., 1988 г.р. в ноябре 2012 г. отметил увеличение паховых лимфоузлов с явлениями лимфостазов нижних конечностей и половых органов, изменения кожных покровов правой голени в виде гиперемии и зуда. По данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований диагностирован классический вариант Лимфомы Ходжкина, вариант нодулярного склероза, IINS тип. С декабря 2012 г. по апрель 2013 г. пациенту было проведено 5 циклов программной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ABVD с достижением частичной ремиссии. С учетом сохраняющихся изменений кожи правой голени, проведена повторная биопсия кожного лоскута – данных за специфическое поражение кожи не выявлено. С сентября 2014 г. больной отмечает ухудшение в самочувствии: появляются участки изъязвления кожных покровов, прогрессирующая гиперемия, кожный зуд. По данным морфологии и ИГХ злокачественная опухоль неясного генеза, нельзя исключить рецидив лимфомы Ходжкина. Результаты гистологического исследования пересмотрены в референс-центре г. Москвы. Иммуноморфологическая картина с учетом пересмотра и проведения дополнительных иммуногистохимических реакций в отношении материала 2012 г., а также выполненного PCR-анализа характерна для анапластической крупноклеточной лимфомы ALK негативной с подтверждением Т-клеточного происхождения опухоли. С ноября 2014 по январь 2015 г. пациенту проводилась терапия интерферонами без эффекта, в январе 2015 г. больной переведен на комбинированную терапию: интерфероны метотрексат с достижением стабилизации процесса. С ноября 2015 г. – прогрессия заболевания в виде увеличения площади поражения кожи правой голени, гиперемии, изъязвлений с участками некроза, болевого синдрома. PUVA-терапия, терапия вориностатом (3 цикла) – без эффекта. С ноября 2016 г. проведено 3 курса ПХТ по схеме CHOP, терапия неэффективна. С паллиативной целью пациент получал терапию интерферонами метотрексат с использованием наркотических анальгетиков в виду выраженного болевого синдрома. С мая 2017 г. начата терапия брентуксимабом ведотином в монорежиме из расчета 1,8 мг/кг веса каждый 21 день. На фоне проводимой терапии БВ после 3 циклов отмечается существенная положительная динамика: исчезновение язв, узловых образований, уменьшение гиперемии, купирование болевого синдрома. После 6 циклов терапии эпителизация кожных покровов правой голени, пациент социализирован и вернулся к трудовой деятельности. Терапия БВ продолжается до настоящего времени (всего 15 циклов).

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и терапии резистентной ALK-негативной сАККЛ. Применение новых таргетных агентов значительно расширяет возможности контроля над заболеванием в группе предлеченных больных с АККЛ и вселяет пациентам надежду на выздоровление.

ОНКОГЕНЕТИКА

Молекулярное тестирование увеальной меланомы

В.А. Яровая¹, А.А. Яровой¹, Б.Э. Малюгин¹, Л.В. Демидов³, Л.В. Чудакова², В.В. Назарова³, Е.Н. Коробов¹, А.Р. Зарецкий²
Место работы: ¹ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва; ²ООО «Евроген Лаб», Москва; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: verandreevna@gmail.com

Цель. Представить первый опыт сравнения цитогенетической и мутационной классификации УМ.

Материалы и методы. Риск развития метастазов при УМ индивидуален и зависит от ряда факторов. В последнее десятилетие особое значение придается молекулярным факторам прогноза. В настоящее время известно три классификации определения риска развития метастатической болезни: цитогенетическая, молекулярно-генетическая (мутационная) и экспрессионная.

На основании анализа молекулярных нарушений во всех трех классификациях выделяют четыре класса опухолей, которые ассоциированы с различным прогнозом: «хорошим», «средним», «плохим» и «очень плохим». Однако маркеры молекулярных классов известных классификаций существенно разнятся. Возникает вопрос необходимости сравнения прогностической ценности различных молекулярных классификаций УМ.

По данным литературы, сравнение цитогенетической и мутационной классификаций до настоящего времени не проводилось. **Материалы и методы.** Молекулярный анализ УМ выполнен у 113 пациентов при проведении органосохраняющего лечения у 69 пациентов и при энуклеации у 44. Для проведения ТИАБ впервые использовали модифицированные тонкостенные иглы для увеличения объема получаемого материала. После проведения морфологического исследования выполняли анализ амплификации региона 8q24.21 (MYC) и делеции региона 3p25.2 (PPARG), уровня экспрессии белка BAP1, а также исследовали мутации в генах GNAQ, GNA11, EIF1AX, SF3B1 и TERT в ДНК. Впоследствии результаты использовали для построения мутационной и цитогенетической классификации.

Результаты. Соотношение молекулярно-генетической и цитогенетической классификации было проанализировано на группе из 38 образцов. Совпадение молекулярно-генетического и цитогенетического профиля зафиксировано только в 8 случаях. Еще в 9 случаях цитогенетическая классификация «ухудшила» прогноз относительно молекулярно-генетической, в 3 случаях, наоборот, прогноз «ухудшила» молекулярно-генетическая классификация; наконец, оставшиеся 18 случаев по молекулярно-генетической классификации относятся к классу 0. Выявлено новое одновременное сочетание мутаций в гене EIF1AX с моносомией 3 (n=3) или с инактивацией гена BAP1 (n=2).

Заключение. Впервые продемонстрирована техническая выполнимость мультимаркерного лабораторного тестирования у пациентов с УМ, в том числе при проведении органосохраняющего лечения. Молекулярно-генетическая классификация коррелирует с цитогенетической лишь в 21%.

Использование метода таргетного высокопроизводительного секвенирования для определения соматических и герминальных мутаций в диагностике рака щитовидной железы

В.Д. Якушина¹, Т.Ф. Авдеева², Т.П. Казубская^{3,4}, Т.Т. Кондратьева^{3,4}, Л.В. Лернер⁴, А.В. Лавров^{1,5}

Место работы: ¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²Московская городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ⁴ООО «Пре-Мед», Москва; ⁵ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

e-mails: alexandervlavlrov@gmail.com; info@pre-med.ru

Цель. Оценить диагностическую значимость определения соматических и герминальных мутаций методом таргетного высокопроизводительного секвенирования при раке щитовидной железы (РЩЖ).

Материалы и методы. Соматические и герминальные мутации, имеющие потенциальное диагностическое значение при РЩЖ, включая папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный, анапластический и медулярный, были отобраны в результате анализа литературы, данных проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA) и базы данных COSMIC. Дизайн праймеров для определения отобранных мутаций методом таргетного высокопроизводительного секвенирования выполнен с помощью AmpliSeq Designer v5.4.1. Для определения изменений числа копий гена (CNV) добавлены 20 ампликонов на каждый участок CNV. Предварительная оценка диагностической чувствительности разработанной панели выполнена *in silico* с помощью портала cBioPortal на образцах папиллярного рака щитовидной железы из проекта TCGA (399 образцов) и низкодифференцированного и анапластического рака из проекта MSKCC (117 образцов). Тестирование панели на точковые мутации и CNV выполнено на клеточных линиях SW620, MCF, HT29, K562. Для оценки аналитической чувствительности метода выполнен анализ образцов ДНК нормальной ткани, содержащих ДНК SW620 в количестве 10, 5, 3%, 1, 0,5%. С помощью разработанной панели исследованы образцы нормальной ткани щитовидной железы (11 образцов) и РЩЖ (14 образцов папиллярного, 1 образец фолликулярного). Секвенирование выполнено на платформах Ion PGM™ и Ion S5™, точковые мутации определены с помощью инструмента Torrent Variant Caller Plugin, генные перестройки – с помощью специализированного инструмента Ion Reporter™ Software, CNVs – OncoCNV.

Результаты. Разработана таргетная панель для определения методом высокопроизводительного секвенирования соматических и герминальных мутаций, имеющих диагностическое значение при РЩЖ. Разработанная панель включает точковые мутации в 25 генах (более 450 мутаций), CNVs (22q-del, 9q21.3-q32 del, 1q gain) и генные перестройки (25 типов). Панель на точковые мутации и CNV состоит из 221 пары праймеров, длина ампликонов 125–375 п.н. Панель на генные перестройки состоит из 37 пар праймеров (включает также праймеры на экспрессию 12 генов).

Диагностическая чувствительность разработанной панели, оцененная *in silico* с использованием cBioPortal, составила 88% для папиллярного рака и 94% для низкодифференцированного и анапластического рака. Чувствительность, оцененная аналогичным способом *in silico* для доступных в настоящее время тестов определяющих мутации BRAF p. V600E, KRAS/NRAS/HRAS (замены в 12 и 61 кодонах), CCDC6-RET, NCOA4-RET, PAX-PPARG (при включении всех указанных мутаций) составила 77% случаев папиллярного РЩЖ и 72% случаев низкодифференцированного и анапластического РЩЖ. При этом частота мутации BRAF p. V600E не превышает 58% при папиллярном и 37% при низкодифференцированном и анапластическом РЩЖ. Это говорит о низкой диагностической и прогностической значимости тестов, ограниченных определением данной мутации.

С помощью разработанной панели в образцах клеточных линий определены таргетные варианты, соответствующие данным Cancer Cell Line Encyclopedia: APC p. Q1338* и KRAS p. G12V – в SW620; PIK3CA p. E545K – в MCF7. Минимальная доля мутантного аллеля, определяемая с помощью панели, составила 1–3%.

В образцах РЩЖ определены мутации в генах BRAF, KRAS и IDH1; генные перестройки PAX8-PPARG, ETV6-NTRK3, NCOA4-RET; CNVs 22q-del и 9q-del. Распространенность мутации BRAF p. V600E в исследованных образцах РЩЖ составила 33%, что также свидетельствует о недостаточной информативности диагностических тестов ограниченных данной мутацией.

Заключение. Существующие в настоящее время тесты, ограниченные мутациями BRAF p. V600E, KRAS/NRAS/HRAS (замены в 12 и 61 кодонах), CCDC6-RET, NCOA4-RET, PAX-PPARG имеют низкую диагностическую и прогностическую значимость. Разработана таргетная панель для определения точечных мутаций, вариаций копийности и генных перестроек при папиллярном, фолликулярном, анапластическом и медулярном раке ЩЖ методом высокопроизводительного секвенирования. Панель корректно идентифицирует патогенные варианты в образцах клеточных линий, аналитическая чувствительность соответствует 1–3%. Исследование соматических мутаций методом высокопроизводительного секвенирования позволяет повысить диагностическую значимость молекулярно-генетического тестирования узловых образований щитовидной железы.

Исследование выполняется за счет собственных финансовых средств Научно-клинического центра «ПреМед – европейские технологии» при грантовой финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (№ 442ГС2/9119 с-1-09-1-Н2.7.0116 (2009), с-2–00181 (2015), СЗ–40846 (2018)). Исследование зарегистрировано в Государственной системе учета результатов интеллектуальной деятельности Росприд, рег. номер АААА-А18-118042090109-1.

Встречаемость мутации Q548X гена BLM у членов «раковых семей» Алтайского края

А.А. Иванов^{1,2}, А.М. Авдалян^{1,2}, Е.Э. Пупкова², 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. Оценка частоты мутации BLM Q548X у онкологических больных раком молочной железы, раком яичника и онкологически здоровых членов «раковых семей» в Алтайском крае.

Материалы и методы. В исследование включено 164 пациента. Из них первая группа – 131 женщина с раком молочной железы. Вторая группа – 24 пациентки с раком яичника. Третья группа – 9 онкологически здоровых на момент обследования членов «раковых семей». Статус мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, возраст и пол при проведении исследования не учитывался. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила кровь. ДНК из крови выделяли с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube набором QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Наследуемую мутацию BLM с. 1642C>T

(Q548X) выявляли методом ПЦР в режиме реального времени набором реагентов ГенТест Онко BRCA1-BRCA2-CHEK2-BLM (Номотек, Россия).

Результаты. В первой группе, среди женщин с раком молочной железы, мутация обнаружена в 2 случаях. В результате встречаемость данной мутации у больных раком молочной железы составила 1,5%, что согласовывается с литературными данными. В группах пациентов с раком яичника и у членов «раковых семей» мутация не обнаружена.

Заключение. Таким образом, возможность современных исследований позволяет обеспечить генетический скрининг выявления мутантного статуса BLM для обнаружения наследственной предрасположенности к определенным злокачественным новообразованиям. Однако в связи с низкой частотой встречаемости носительства гетерозиготной мутации BLM в Алтайском крае вопрос о целесообразности включения данного исследования в диагностическую панель при наследственных формах РМЖ и других локализаций остается открытым.

Анализ полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с диагнозом «рак толстой кишки»

Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жузеленко, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова, И.С. Миташок, Я.В. Светицкая

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

e-mail: timoshkinann@rnoi.ru

Цель. Персонализированный подход предполагает индивидуальный выбор лекарственных средств и их доз для каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. Цель исследования заключалась в оценке частоты полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD в сравнении с фиксируемой иринотекан- и 5-фторурацил-индуцированной токсичностью у пациентов с диагнозом рак толстой кишки.

Материалы и методы. Использовали венозную кровь 94 пациентов европеоидного типа (46 мужчин и 48 женщин; медиана возраста – 61 год). Методом пиросеквенирования идентифицировали аллели *6 и *28 UGT1A1, методом ПЦР-РВ – аллель *2A DPYD.

Результаты. Генотипирование 94 пациентов с онкопатологией толстой кишки не выявило мутации G735A в гене DPYD. Более того, расширение выборки до 245 человек за счет пациентов с диагнозом рак молочной железы, получавших 5-ФУ в схеме химиотерапии, также не позволил идентифицировать SNP G735A. Тем не менее развитие гастроинтестинальных токсических реакций, связанных с 5-ФУ, наблюдали в 24% случаев, гематологическая токсичность зафиксирована в 7% случаев. Частоты аллелей *6 (0,016) и *28 (0,346) гена UGT1A1, а также распределение частот генотипов по этим полиморфизмам не отличались от показателей, характерных для европейских популяций, но обнаружили значимые различия ($p < 0,05$) от опубликованных данных для Японии, Китая и отчасти Узбекистана (по аллелю *6). Развитие гематологических и негематологических токсических реакций было отмечено у 40% пациентов, получавших лечение иринотеканом. Билирубинемия II–IV степени ассоциировалась с генотипом *28/*28 UGT1A1. При этом наличие генотипа высокого риска (*6/*1, *28/*1, *28/*28 гена UGT1A1) достоверно коррелировало с развитием токсических эффектов химиотерапии ($p = 0,035$).

Заключение. Введение генотипирования полиморфизмов UGT1A1 в комплекс предварительного обследования целесообразно при планировании лечения иринотеканом. Отсутствие носителей аллеля *2A DPYD в выборке со значительной долей выраженных нежелательных токсических реакций на 5-фторурацил обуславливает необходимость включения новых полиморфизмов гена DPYD в фармакогенетическое тестирование пациентов, проживающих на Юге России.

Кластерный анализ транскрипционной активности раковых тестикулярных генов в культурах перевиваемых клеток

О.И. Кит, Д.С. Кутилин, А.А. Пушкин, Х.А. Могушкова, Д.И. Водолазжский

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

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Для создания дендритно-клеточных вакцин используются перевиваемые линии клеток опухолевых клеток, обладающие определенным набором антигенных, присущих онко-трансформированным клеткам детерминант. Для того чтобы выбрать наиболее подходящую в качестве нагрузки для иммунизации клеточную линию, необходимо иметь эффективный механизм объективной комплексной оценки транскрипционной активности РТ-генов. Целью настоящего исследования была оценка дискриминирующих свойств различных кластерных групп РТ-генов в клеточных культурах. Схожесть или отличие транскрипционных профилей РТ-генов может служить адекватным тестом при отборе потенциальных кандидатов на роль антигенной нагрузки при создании дендритно-клеточных вакцин среди различных перевиваемых клеточных линий.

Материалы и методы. Для исследования относительной транскрипционной активности РТ-генов использовали перевиваемые адгезионные культуры опухолевых клеток человека: HT-29 (аденокарцинома кишки), PC-3 (аденокарцинома предстательной железы), HEP2 (карцинома шейки матки), A549 (карцинома легкого), HeLa CCL-2 (карцинома шейки матки), Mel1 и Mel2 (клетки меланомы человека). Методом RT2-qPCR проводили определение относительной экспрессии 17 генетических РТ-локусов: MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB1, MAGEB2, GAGE-1, GAGE3, GAGE4, MAGEC1, MAGEA4, BAGE, XAGE3, NY-ESO1 v1, NY-ESO1 v2 (CTAG1B), SSX2, SYCP1, и PRAME1. Кластерный анализ экспрессии РТ-генов в клеточных линиях был проведен с использованием программы CFX Maestro™ Software ver 1.0.

Результаты. Кластерный анализ позволил выделить две группы генов дифференциально экспрессирующихся в клетках HeLa и PC-3: 1-й кластер – MAGEA1, GAGE4, ESO1, SSX2 и 2-й кластер – MAGEB1, MAGEB2, GAGE1, GAGE3, BAGE, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, XAGE3 и SCP1. Для того чтобы полуколичественно проанализировать сходство различных перевиваемых культур с точки зрения относительной транскрипционной активности 17 исследованных нами РТ-локусов, мы построили кладограмму с использованием значений уровней транскрипционной активности этих локусов в 7 перевиваемых клеточных линиях человека: HT29, PC3, HeLa, A549, HEP2, MEI1 и MEL2. По интенсивности паттернов относительной транскрипционной активности клеточные линии сгруппировались в четко выраженные кластеры или группы: клетки линий меланомы (MEI1 и MEL2) проявили

наибольшее сходство между собой по сравнению со всеми клеточными линиями, что вполне ожидаемо. И та, и другая линии (ME1 и MEL2) были получены из опухолей меланомы кожи человека. Другой кластер схожести образовали клетки линий HT29, PC3 и A549. Клетки HEP2 образовали самостоятельную группу.

Заключение. Таким образом, панель из 17 использованных нами РТ-генов может быть использована для характеристики образцов клеточных культур для потенциальной оценки культур при их использовании в качестве антигенной нагрузки.

Профиль экспрессии сигнального каскада EGFR в модельных экспериментах на культуре клеток HeLa

А.А. Пушкин, Д.С. Потемкин, Н.Г. Васильченко

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

e-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

Целью настоящего исследования было изучение влияния доксорубина (DXR) в модельных условиях (культура клеток HeLa) на транскрипционную активность генов сигнального пути EGFR (EGFR, GRB2, SOS1, KRAS, BRAF, MEK1, MAPK1, STAT1, PIK3CA, Akt, mTOR), а также на уровень экспрессии микроРНК (hsa-miR- 92a-1, hsa-miR- 7110- 5p, hsa-miR-143, hsa-miR- 126, hsa-miR- Let-7a, hsa-513a- 5p, hsa-miR-26b-3p), регулирующих некоторые гены исследуемого сигнального пути.

Материалы и методы. Культивирование клеток HeLa CCL-2 проводили в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) с 10%-й фетальной телячьей сывороткой (Thermo Scientific hyclone, США) в присутствии гентамицина 50 мкг/мл (Биолот, Россия) в условиях контролируемого 5%-го CO₂ и 95%-й влажности при 37°C в мультигазовом инкубаторе CB 150 (Binder, Германия). При достижении 70%-го уровня покрытия клетками культуральной поверхности во всех флаконах заменялась питательная среда: в контрольных флаконах – на RPMI-1640; в опытной серии – на среду RPMI-1640, содержащую 2 или 4 мкг/мл доксорубина (DXR). Экспозиция составила 1, 5 и 24 часа.

По завершению инкубации клеточные линии снимали с подложки флакона путем трипсинизации, подсчитывали количество живых/мертвых клеток в камере Горяева с использованием 0,4%-го раствора красителя трипанового синего. Определение относительной экспрессии 11 генетических локусов и 7 микроРНК проводили с помощью метода RT-qPCR. Генетические локусы GAPDH и RNU6 использовали в качестве референсных для оценки относительной экспрессии соответственно генов и микроРНК. Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2016, STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 19.0.

Результаты. Культивирование линии HeLa с доксорубином в течение 1 и 5 часов не привело к значительной смертности клеток (2–7% vs 1–3% в контроле). Различия стали значимыми после 24-часовой инкубации: 34 и 48% мертвых клеток в вариантах с доксорубином 2 и 4 мкг/мл соответственно, по сравнению с 5% мертвых клеток в контроле. Согласно результатам анализа экспрессии генов сигнального пути EGFR время культивирования достоверно ($p < 0,05$) влияет на изменение относительной экспрессии гена GRB2. Транскрипционная активность GRB2 повышается к 5 часам культивирования и постепенно снижается к 24 часам культивирования. После

обработки DXR достоверно ($p < 0,05$) понижает экспрессию протоонкогена PI3KCA. Кроме того, обнаружена тенденция ($p = 0,08$) влияния DXR на относительную экспрессию генов EGFR, MEK1 и Akt. Совокупность факторов время/доксорубин достоверно повышают экспрессию гена MEK1 ($p = 0,0001$). Исследование уровня микроРНК продемонстрировали статистически достоверную отрицательную корреляцию ($r = -0,648$ при $p < 0,05$) уровня микроРНК hsa-miR-143 с уровнем экспрессии EGFR, BRAF и Akt, а также обратно-пропорциональную корреляцию ($r = -0,581$ при $p < 0,05$) уровня микроРНК hsa-miR-126 и гена SOS1 в клетках HeLa, культивируемых с DXR. Прямо-пропорциональная ассоциация ($r = 0,577$ при $p < 0,05$) обнаружена между уровнем экспрессии микроРНК hsa-Let-7a и гена STAT1 в клетках HeLa, культивируемых с DXR.

Заключение. В модельном эксперименте доксорубин достоверно изменяет транскрипционную активность двух из 11 исследованных генов (MEK1 и PI3KCA). Отрицательная корреляционная зависимость была характерна для изменений экспрессии EGFR, BRAF, Akt генов и экспрессии hsa-miR-143 ($p < 0,05$); и позитивная корреляционная зависимость уровня hsa-let-7a и генной экспрессии STAT1. Согласно полученным данным совместное использование доксорубина с анти-MEK1 таргетным препаратом (AZD8330) и блокатором экспрессии hsa-let-7a должно привести к усилению цитотоксического эффекта на онкотрансформированные клетки шейки матки.

Особенности мутаций у пациентов с нейроэндокринными опухолями

А.З. Исянгулова¹, М.Г. Гордиев¹, Л.Х. Шигапова³, Е.И. Шагимарданова³, О.А. Гусев^{3,4}, А.Г. Никитин², Р.Ф. Еникеев¹, Р.Ш. Хасанов⁵

Место работы: ¹ГАУЗ «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, Казань; ⁴RIKEN, Япония; ⁵КГМА ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань

e-mail: a.isyangulova@rambler.ru

Актуальность. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) на сегодня являются одними из самых малоизученных неоплазий. Высокий интерес к данной нозологии связан с увеличением заболеваемости, которая по мировым данным, может достигать 8 случаев на 100 тыс. населения. В то же время взаимосвязь между наследственными (генеративными) мутациями в генах системы репарации ДНК и НЭО на сегодня практически не изучена.

Цель. Провести анализ встречаемости мутации в генах системы репарации ДНК у пациентов с НЭО.

Материалы и методы. Было проанализировано 20 пациентов с диагнозом НЭО с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, наблюдавшиеся в ГАУЗ РКОНД МЗ РТ в 2018 г. Критерием включения был диагноз НЭО, ранний возраст манифестации (до 60 лет), наследственный анамнез у родственников 1-й, 2-й линии родства. ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»).

Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

Полученные данные аннотировались 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). Была создана диагностическая панель состоявшая из следующих генов: 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, FANCG, 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 10 (50%) пациентов были обнаружены патогенные и предположительно патогенные мутации в генах системы репарации ДНК. В группе с условно-патогенными вариантами были выявлены мутации в генах POLE, APC, FANCL, SLX4, CDH1, MSH2, наблюдавшиеся у 6 пациентов. Патогенные варианты наблюдались у 4 пациентов, в следующих генах: RAD51B, BRCA2, MLH3.

Заключение. Пациенты с НЭО, с отягощённым семейным онкологическим анамнезом могут иметь мутации в генах систем репарации ДНК, а также нуждаться в генетическом консультировании. Проведенное исследование показало высокую актуальность изучения наследственного генетического компонента в НЭО и проект будет продолжен на более многочисленной выборке пациентов.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

Возможности медикаментозной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с сердечной недостаточностью.

В.П. Павловец

Место работы: ООО «Клиника МАММЭ», Москва

e-mail: v-pavlov@v@mail.ru

Цель. Определение преимуществ терапии сакубитрилом/валсартаном в сравнении с кандесартаном у пациентов с имеющейся ХСН, получающих антрациклиновые антибиотики и/или таргетные препараты по поводу злокачественных новообразований молочной железы.

Материалы и методы. С июня 2017 по март 2018 г. в клинике «МАММЭ» (г. Краснодар) по поводу злокачественных новообразований было прооперировано 58 женщин, имевших ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, средний возраст которых составлял 63 года. Все пациентки были рандомизированы в две группы, сопоставимые по демографическим и клиническим характеристикам.

В первую группу вошла 31 женщина, получавшая в рамках стандартной терапии ХСН кандесартан; пациенткам второй группы (n=27) назначался сакубитрил/валсартан. Всем жен-

щинам проводилось стандартное обследование: лабораторные исследования, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, тест с 6-минутной ходьбой. На фоне проводимой химиотерапии в каждом случае выполнялись повторные инструментальные и лабораторные исследования.

Результаты. По данным эхокардиографии в динамике у пациенток первой группы частота снижения ФВ ЛЖ (на 10% и более) составляла 6,4%, у больных второй группы данный показатель составлял 0% (p=0,005). Частота значимого повышения уровня мозгового натриуретического пептида и тропонина I у пациенток первой группы оказалась выше (12,8 против 3,7%; p=0,0024).

При контрольном амбулаторном мониторинге электрокардиограммы у пациенток второй группы выявлялось статистически значимое снижение количества желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий (p=0,0031).

Заключение. При лечении пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы и ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка антрациклиновыми антибиотиками и/или таргетными препаратами сакубитрил/валсартан может являться более предпочтительным вариантом терапии, способствующим ограничению кардиотоксических эффектов.

Влияние сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений на качество жизни у пациенток после комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки

А.Ф. Лазарев^{1,2}, С.В. Корепанов¹, В.Д. Петрова¹, Е. П Дмитрина¹, Н.Д. Верякина³

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул; ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; ³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул
e-mail: valent_04@mail.ru

Цель. Изучить влияние на качество жизни сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений у пациенток после комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки.

Материал и методы. Проведено рандомизированное клиническое исследование: основная группа – 350 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, получили стандартное специальное лечение на фоне терапии препаратами из лекарственных растений (оригинальный запатентованный метод), и группа сравнения – 402 пациентки, без данной терапии.

Изучены показатели качества жизни, отражающие оценку трудового и социального статуса в динамике: до, по завершению, спустя 3 месяца, 1, 3 и 5 лет после специального лечения. Проведен анализ самооценки пациенток по разработанному нами опроснику. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты. На протяжении 6 месяцев после лечения статистически значимых различий между показателями качества жизни в обеих группах не отмечали (p>0,05). После 6 месяцев и далее показатели качества жизни в основной группе имели положительную динамику, в группе сравнения – отрицательную и были статистически значимо ниже, чем в основной группе на всех изучаемых этапах (p<0,05).

Так, при оценке показателя наличия ощущения счастья («чувствовали себя счастливыми») по завершению специального лечения 267 пациенток основной группы и 305 группы сравнения считали себя счастливыми, что составило соответственно $76,3 \pm 2,3$ и $75,9 \pm 2,1\%$ ($p > 0,05$). Через 3 месяца различия показателя в группах были статистически незначимы: в основной группе – $84,1 \pm 1,9\%$; в группе сравнения – $81,8 \pm 1,9\%$ ($p > 0,05$). Спустя полгода, напротив, показатели имели статистически значимые отличия: в основной группе – $92,3 \pm 1,4\%$ против $82,1 \pm 1,9\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Через 1 год после лечения данный показатель в основной группе составил $95,6 \pm 1,1\%$; через 3 года – $97,3 \pm 1,0\%$ и по истечении 5 лет – $98,2 \pm 0,9\%$. В группе сравнения через 6 месяцев после лечения и далее удельный вес пациенток, считавших себя счастливыми, напротив, имел отрицательную динамику и был статистически значимо ниже, чем в основной группе. Через 6 месяцев – $82,1 \pm 1,9\%$; через 1 год – $65,7 \pm 2,5\%$; спустя 3 года – $63,0 \pm 2,9\%$ и по истечении 5 лет – $62,6 \pm 2,5\%$.

Заключение. Исследование показало положительное влияние сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений на качество жизни у пациенток после комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки.

Поддерживающая терапия периоперационного периода у онкологических пациентов

Е. И. Дрогоморецкая, Э. Э. Топузов, В. К. Балашов, Е. А. Ерохина, А. Н. Бобраков, А. Н. Круглов, А. Н. Зотеев, О. Н. Терентьева, С. Н. Джанбулатов, А. М. Зайцева, Ю. В. Сухарева
Место работы: ГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: drogomir@yandex.ru

Цель. Оценка изменения парадигмы поддерживающей терапии периоперационного периода в абдоминальной онкологии за последнее десятилетие.

Материалы и методы. Проанализированы собственные материалы по результатам лечения 225 пациентов, оперированных по поводу рака органов брюшной полости и данные литературы.

Результаты. Поддерживающая терапия периоперационного периода должна решать следующие задачи: «стандартные», с учетом особенностей операции и характера хирургических осложнений: коррекция анемии – хронической и острой, связанной с кровопотерей; лечение тошноты и рвоты в зависимости от этиологии (химиопрепараты, парез кишечника); коррекция синдрома анорексии, кахексии и слабости с учетом Fast Track хирургии и агрессивной нутритивной поддержки; соблюдение баланса между профилактикой и лечением тромбозомболических осложнений и послеоперационных кровотечений; лечение острого болевого синдрома; профилактика и лечение инфекционных осложнений, коррекция последствий кардиоваскулярной токсичности, осложнений атеросклероза. Специфические задачи, связанные с операцией: подготовка ЖКТ – отказ от голодания, механической очистки кишечника и др.; выбор вида инфузионной терапии в соответствии с современными представлениями (British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients 2011 и Intravascular volume therapy in adults 2016), с учетом фазы периоперационного периода, характера операции и потребностей пациента – рестриктивная тактика ИТ в сравнении с либеральной (например, необходимо учитывать, что положительный баланс жидкости выше $1\,100$ мл/24 ч связан со смертностью у больных раком), отказ от крахмалов

и NaCl с целью восполнения объема; коррекция последствий поражения печени вследствие истинной гепатотоксичности, билиарной гипертензии, воздействия механических и физических факторов (резекция, РЧА, криодеструкция, эмболизация) и замещения паренхимы метастазами.

К видам лекарственного поражения печени относятся острые транзиторные нарушения, гепатит, стеатоз, стеатогепатит, синдром синусоидальной обструкции, тромбоз портальной вены, жировая дистрофия; дегенеративно-воспалительные явления – гепатиты; некротические изменения с исходом в фиброз и цирроз. Необходимо учитывать дополнительные факторы: технические особенности операции («ятрогении»); необходимость катетеризации центральной вены из-за «химических» тромбофлебитов; риски патологических переломов; нефротоксичность предыдущего противоопухолевого лечения и другие.

Заключение. Поддерживающая терапия периоперационного периода имеет свои принципиальные особенности, от которых зависит дальнейшая тактика противоопухолевого лечения.

Адаптационные, психоэмоциональные и гормональные особенности больных раком легкого

Г. В. Жукова, А. И. Шихлярова, Е. А. Ширнина, Т. А. Бартенева, М. И. Брагина

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

e-mail: shchelalex@yandex.ru

Целью исследования являлось изучение психического, адаптационного и гормонального статуса больных раком легкого с различной распространенностью процесса.

Материалы и методы. Были обследованы 28 больных раком легкого (средний возраст – 59 ± 2 лет), которые были разделены на 3 группы в зависимости от верифицированного диагноза. В группу 1 вошли пациенты с нерезектабельными опухолями легких, получавшие консервативное противоопухолевое лечение. Группы 2 и 3 состояли из больных с резектабельными опухолями, проходивших хирургическое и адъювантное лечение.

У пациентов группы 2 были выявлены метастазы, а у больных группы 3 с резектабельным раком легкого метастазов выявлено не было. Характер и напряженность адаптационных реакций (АР) определялись по показателям лейкоцитарной формулы крови с учетом общего содержания лейкоцитов. Количественную характеристику АР в баллах определяли с помощью компьютерной программы «Антистресс».

При изучении психического статуса больных оценивали уровень личностной (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) по тесту Спилберга – Ханина, проводили дифференциальную диагностику депрессивных состояний по тесту Зунга, а также определяли тип отношения к болезни, используя методику ЛОБИ. Указанные обследования были произведены у больных при их поступлении в стационар и по окончании лечения.

Гормональные исследования проводили электрохемилюминесцентным методом, определяя уровень тиреоидных гормонов, АКТГ и кортизола в сыворотке крови до операции, на первые и десятые сутки после оперативного вмешательства. При статистической обработке результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, пакет программ Statistica 8.

Результаты. Отмечены связь между характеристиками АР и распространенностью процесса, снижение содержания АКТГ, повышенный уровень кортизола и тироксина. Психический статус характеризовался доминированием эйфорической реакции на болезнь и отсутствием депрессии. У больных с резектабельными опухолями без выявленных метастазов с эйфорической реакцией были отмечены максимальные балльные оценки АР при более высоком содержании тироксина, чем у пациентов с метастазами и низким адаптационным статусом, демонстрировавших ипохондрический тип реагирования.

Заключение. Показана связь АР больных раком легкого с распространенностью процесса. Предполагается вовлеченность тироксина в формирование психоэмоциональных состояний у исследованных пациентов. Сочетание эйфорической реакции с максимальными балльными оценками АР у больных раком легкого без выявленных метастазов указывает на существование психофизиологического механизма сдерживания развития опухолей.

Особенности поражения печени при проведении противоопухолевого лечения

Е. И. Дрогомирецкая, 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 – в 100%; 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.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Молекулярные типы папиллярного рака щитовидной железы по данным иммуноэкспрессии Ki-67 и HSP70

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

Целью нашей работы стало определение возможности стратификации пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) на молекулярные типы в зависимости от иммуноэкспрессии Ki-67 и HSP70.

Материалы и методы. В работу включено 89 больных ПРЩЖ с известным прогнозом за период 2005–2017 гг. Операционный материал проводили и окрашивали по стандартным методикам. Далее выполняли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами Ki-67 (клон MIB1, «DAKO») и HSP70 (W27 «Diagnostic BioSystems»). Прогноз оценивали кумулятивным способом Каплан – Мейера. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.

Результаты. Уровень пролиферативной активности по данным индекса Ki-67 был с относительно высоким разбросом, а средняя величина экспрессии Ki-67 составила $6,3 \pm 0,9\%$. Белок HSP70 имел следующие локализации в клетке: цитоплазматическую, ядерную, ядрышковую, ядерно-ядрышковую, смешанную. Анализ прогностической значимости ядерной транслокации белка HSP70 в клетке выявил высокую корреляцию: $r = -0,53$, $p < 0,05$. Индекс Ki-67 был так же взаимосвязан с прогнозом: $r = 0,42$, $p = 0,006$. Различные варианты ПРЩЖ в зависимости от уровня экспрессии Ki-67 в сочетании с видом локализации HSP70 в клетке позволили выделить 3 молекулярных типа ПРЩЖ. В I тип были включены образцы с цитоплазматической локализацией HSP70 и Ki-67 $< 6,3\%$, с смешанной локализацией HSP70 и Ki-67 $< 6,3\%$, с цитоплазматической локализацией HSP70 и Ki-67 $> 6,3\%$. II тип составили опухоли с смешанной локализацией HSP70 и Ki-67 $> 6,3\%$, с ядерной локализацией HSP70 и Ki-67 $< 6,3\%$. В III тип входили случаи с ядерной локализацией HSP70 и Ki-67 $> 6,3\%$. В I типе 10-летняя выживаемость составила

89,6±3,5%, во II типе 10-летняя выживаемость составила 45±14,5% и в группе III типа ни один пациент не пережил отметку в 6 лет ($\chi^2=33,7$; $p<0,05$).

Заключение. Таким образом, нами показано, что существует возможность дополнения известных систем прогноза ПРШЖ таких как TNM, AGES (возраст, степень дифференцировки, экстрапериоидное распространение и размер опухоли), AMES (возраст, метастазы, экстрапериоидное распространение и размер опухоли) и MACIS (метастазы, возраст, радикальность хирургического вмешательства, инвазивные свойства и размер опухоли) ИГХ параметрами: Ki-67 и HSP70 с возможностью формирования групп по типу молекулярной формы опухоли. Данный подход может существенно перераспределить группы диспансеризации и лечения пациентов и, как следствие, снизить риски рецидива и осложнений после проведенной терапии.

Сопоставление активности пролиферации и экспрессии p53 в ткани эндометриоидных карцином эндометрия с мутациями гена POLE и признаками нарушения репарации ошибочно спаренных нуклеотидов

А.О. Иванцов, М.А. Клецёв, А.Г. Иевлева, А.Р. Венина, Е.Н. Имянитов, Л.М. Берштейн

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: shurikiv@mail.ru

Цель. Рак тела матки является гетерогенным заболеванием с существенным разнообразием молекулярного портрета опухоли. По некоторым данным, POLE-ассоциированные карциномы опухоли характеризуются хорошими показателями выживаемости, в частности безрецидивной. Утрата функции белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) может приводить к накоплению мутаций и микросателлитной нестабильности. Поиск больных с подобными молекулярными повреждениями несомненно важен, так как их своевременное выявление может послужить основанием для индивидуализации лечения и оптимизации его исходов.

Цель. Сравнение пролиферативной активности (Ki-67) и экспрессии P53 в группах эндометриоидных карцином эндометрия (КТМ) с мутациями гена POLE и нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 10 больных эндометриоидной КТМ с мутацией гена POLE (в 8 случаях POLEex9 p. P286R, в 2 случаях – POLEex13 p. V411L (с. 1231G>T)) (возраст: медиана 55 лет, варьирует от 45 до 63 лет) и 71 больная КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (DNA mismatch repair (MMR)) (возраст: медиана 62 года, варьирует от 40 до 83 лет). Все больные проходили хирургическое лечение (пангистерэктомия) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2017 гг. При пересмотре препаратов подтвержден гистологический тип опухоли: эндометриоидная карцинома; оценка молекулярного статуса новообразований (поиск мутаций POLE) производилась параллельно с ИГХ-анализом. Выполнено иммуногистохимическое исследование Ki-67 (клон: SP6, разведение: 1:50, производитель: DBS) в опухолевых образцах в соответствии со стандартным протоколом. Осуществлен также поиск положительного ядерного окрашивания с целью оценки экспрессии P53 (клон: DO7, разведение: 1:50, производитель DAKO); в качестве критерия положительной экс-

прессии использовали при подсчете 500 опухолевых клеток окрашивание ядер более чем в 75% клеток.

Результаты. Статистически достоверных отличий пролиферативной активности (Ki-67) в группе КТМ с мутацией POLE и группе КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов не выявлено, соответственно, 46,5% (5–64%) против 43% (6–88%), $p=1,000$, тест Манн-Уитни). В то же время важно отметить, что больные КТМ с мутацией POLE были существенно моложе больных КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (55 лет против 62 лет, $p=0,011$, тест Манн-Уитни) и отличались меньшим индексом массы тела, что следует учитывать при последующей оценке отдаленных результатов. Случаев положительной экспрессии P53 по избранному критерию в обеих группах выявлено не было.

Заключение. Проллиферативная активность (Ki-67) КТМ с мутацией POLE и КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов статистически достоверно не различается. Положительная ядерная сверхэкспрессия P53 отсутствует во всех исследуемых образцах. В целом это характеризует определенное сходство биологического потенциала эндометриоидных карцином с изучавшимися молекулярными профилями и не дает возможности использовать данные иммуногистохимические маркеры для дифференциально-диагностической оценки больных КТМ с мутациями POLE и MMR-D.

Благодарность: грант РФФИ 18-015-00026.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями

М.Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Семеновский Университет), Москва

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Обоснование целесообразности применения центральных катетеров, вводимых через периферическую вену, при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В анализ вошли 156 пациентов в возрасте от 3 мес. до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым в 2015–2018 гг. были установлены 156 ЦКВП. Все установки осуществлялись с применением УЗ-навигации. При этом для определения положения дистального конца ЦКВП и его положения в венозном русле у 151 (96,8%) пациентов использовались внешние анатомические ориентиры, у 5 (3,2%) – интраоперационная ретгеноскопия.

Результаты. Наибольшая продолжительность эксплуатации – 1,3 года, наименьшая – 1,5 мес., средняя – 6,3 мес. Среди технических трудностей при установке наиболее часто отмечались случаи миграции дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови – 32 (20,5%) пациента. У 5 (3,2%) пациентов катетеризировать вены верхних конечностей не удалось. Среди осложнений эксплуатации наиболее часто были отмечены тромбозы ЦКВП – 26 (16,7%) случаев. Тромбоз вен был отмечен в 16 (10,3%) случаях. Катетер-ассоциированных инфекций кровотока отмечено

не было. Удаления ЦКПВ, связанные с осложнениями эксплуатации, были выполнены у 19 (12,2%) пациентов, которым в дальнейшем были имплантированы венозные порты.

Заключение. Учитывая простоту и безопасность установки ЦКПВ, обосновано рекомендовать их использование при лечении детей с онкологическими заболеваниями. При этом необходимо обучение среднего медицинского персонала, от квалификации которого существенно влияет на частоту развития некоторых эксплуатационных осложнений.

Значимость определения уровня МОБ как основного инструмента стратификации у детей, больных острым лимфобластным лейкозом

М.А. Шервашидзе, Н.А. Батманова, А.В. Попа, Б.В. Курдюков, Г.Л. Менткевич, И.Н. Серебрякова, Н.Н. Тупицин, Л.Ю. Гривцова, О.А. Безнос

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

e-mail: macaviti@rambler.ru

Цель. В настоящее время достигнуты высокие показатели выживаемости у детей с ОЛЛ. Тем не менее существует группа пациентов с развившимся рецидивом заболевания, причины которого пока не изучены в достаточной мере. Именно поэтому ведется поиск новых оптимальных показателей для мониторинга состояния опухолевых клеток. Согласно многим исследованиям, МОБ является одним из важных элементов ответа на лечение и может быть основой для коррекции терапии. Целью нашего исследования является оценка значимости МОБ как основного инструмента для стратификации больных.

Материалы и методы. С 2010 по 2017 г. в протокол ALL IC BFM 2009 был внесен 91 больной с ОЛЛ из предшественников В-клеток. Средний возраст – 5,2 года (от 1 до 16), мальчиков – 37, девочек – 54. Диагноз был поставлен стандартным морфологическим анализом и иммунофенотипированием проточной цитометрией. У 81 пациента был иммунофенотип «common» В2, у 4 – В3 и у 6 больных – В1. Определение начальной группы риска основывалось на возрасте больного, инициальном лейкоцитозе и наличии генетической аномалии. Соответственно, в стандартную группу риска вошли 24 пациента (SR), 28 – в группу промежуточного риска (IR) и 4 – в высокий риск (HR). Оценка МОБ проводилась на 15 день индукционной терапии. Для определения МОБ в нашем исследовании использовали 4- и 8-цветную проточную цитометрию.

Результаты. На 15 день терапии уровень МОБ <0,1%, был обнаружен у 41 (46,1%) пациентов, МОБ от 0,1 до 10% было у 38 (42,7%) пациентов и МОБ ≥10% – у 10 (11,2%). По данным морфологического исследования пунктата костного мозга, у 70 пациентов было <5% (M1), у 15 – от 5 до 25% (M2) и у 5 больных ≤25% бластов. Следовательно, основываясь на уровне МОБ, 8 пациентов из стандартной группы риска были переведены в группу риска промежуточных групп и 8 пациентов из промежуточной группы – в группу высокого риска. Пятилетняя бессобытийная выживаемость больных с уровнем МОБ <0,1% составила 85,9±7,8%, для МОБ от 0,1 до 10% – 83,1±7,1%, МОБ ≥10% – 78,8±13,4% (p=0,2). Стратификация по критериям риска ALL-BFM 2009 на 15-й день индукции привела к 5у-EFS 100% (n=20) для SR, 80,3±7,1% (n=54) – для IR и 76,0±1,23% (n=16) – для HR (p=0,16), а 5у-DFS составила 100% (n=20) для SR, 80,9±7% (n=54) для IR

и 84,4±10% (n=16) для HR. Благодаря стратификации, основанной на МОБ, мы смогли идентифицировать группу «действительно» стандартного риска, выживаемость которой достигла 100%. Все пациенты, которые были рестратифицированы в более высокую группу риска, достигли полной ремиссии и живут без рецидива.

Заключение. Исходя из результатов исследования, мы можем заключить, что использование МОБ в качестве основного инструмента стратификации позволило добиться улучшения выживаемости для пациентов стандартной группы риска.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Рецепция половых стероидных гормонов в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с экспрессией и содержанием транскрипционных факторов BRN-3α и TRIM16

Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская¹, И.В. Кондакова¹, Е.Л. Чойнзона^{1,2}

Место работы: ¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск;

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск

e-mail: spirinalv@mail.ru

Цель. Изучение экспрессии андрогеновых и эстрогеновых рецепторов при папиллярном раке щитовидной железы и в доброкачественной опухоли в ассоциации с экспрессией и содержанием ядерных факторов Brn-3α и TRIM16.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 больных папиллярным раком щитовидной железы (7 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст – 52,0±2,6 года) со стадией опухолевого процесса T1-4N0-2M0. Экспрессия AR, ERα и ERβ, а также TRIM16, Brn-3α была изучена с помощью ПЦР в режиме реального времени. Содержание белков определяли методом Вестерн блоттинг.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено, что в ткани папиллярного рака щитовидной железы происходило увеличение экспрессии AR и ERβ в 2,3 и 55,3 раза соответственно по сравнению с тканью доброкачественной опухоли. При этом экспрессия и содержание ядерного фактора Brn-3α, обладающего влиянием как на AR-, так и ER-рецепторы имели разнонаправленную динамику изменений. Так, в ткани рака количество его мРНК увеличивалось в 5 раз, а содержание его белка уменьшалось в 3,2 раза по сравнению с тканью доброкачественной опухоли. Такую же динамику имело изменение экспрессии ядерного фактора TRIM16, уровень его мРНК повышался в 7,5 раз, а содержание белка падало в 47,6 раза в тканях доброкачественных и злокачественных опухолях.

Заключение. Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется повышенным уровнем экспрессии ERβ, AR, что связано с особенностями экспрессии и содержания ядерных факторов Brn-3α, TRIM16. Снижение содержания обоих факторов является доказательством данного факта и может иметь значение в дальнейшем прогрессировании заболевания. А антиэстрогенный эффект TRIM16 больше связан с ERβ, значение которого в развитии опухоли в настоящее время не выявлено.

Исследование слияния фосфолипидных мембран с плазматической мембраной клеток асцитной карциномы Эрлиха

О.М. Алексеева¹, Ю.А. Ким²

Место работы: ¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва; ²Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Московская область
e-mail: olgavek@yandex.ru

Целью работы было выяснение способа внедрения соджимого липосом в трансформированные клетки животных при липосомальной доставке лекарственных веществ.

Материалы и методы. NaCl, KCl, кобальт, HEPES, среда ХЕНКСА для суспензии клеток, EGTA, АТФ (Sigma), лецитин соевый, холестерин, кальцеин (2,7-bis (Carboxymethyl) – amino) methyl fluorescein «Molecular probes» USA. Липосомы формировали из соевого лецитина и холестерина (2:1). Кальцеин заключали в липосомы при приготовлении липосом методом обратной фазы. Несвязавшийся удаляли гель-фильтрацией. Клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) 107 кл/мл получали из асцитной жидкости у переливаемых мышей на 7-е сутки. Измерение кинетики интенсивности флуоресценции при взаимодействии меченых липосом с клетками АКЭ регистрировали на спектрофлуориметре Perkin-Elmer MPF-44B (USA) при 37 °C с перемешиванием. Меченые липосомы добавляли в среду инкубации: 100 mM KCl, 20 mM HEPES, pH 7,0, EGTA 2 mM. Затем вводили тушитель флуоресценции кальцеина – ионы кобальта. И после выхода кинетической кривой на плато добавляли суспензию клеток АКЭ. После измерения флуоресценции образец использовался для регистрации свечения клеток на лазерном конфокальном микроскопе LSM 510 NLO (Carl Zeiss). Обработка с помощью программы LSM 510 b Lucida Analyse 5.

Результаты. Спектральными методами обнаружено, что взаимодействие клеток АКЭ с липосомами, сформированными из нейтральных липидов и нагруженных флуоресцентным зондом – кальцеином, выражалось в виде быстрого роста интенсивности флуоресценции зонда с выходом на плато. Флуоресценция свободного зонда, вышедшего из липосом, эффективно тушилась ионами кобальта. При высокой концентрации зонда в липосомах свечение молекул концентрично затухало. При увеличении проницаемости липосом зонд выходит наружу, разбавляется средой инкубации, и интенсивность флуоресценции резко возрастает. Это может быть следствием слияния мембран. Наблюдаемое увеличение интенсивности флуоресценции зонда в присутствии клеток АКЭ может быть связано с частичным разрушением липосом. Они становятся проницаемы для зонда, происходит его выход кальцеина и его разбавление. Взаимодействие происходит вблизи клеточной поверхности, зонд может накапливаться в этой области и проникать в цитоплазму при нарушении целостности мембраны клеток. Но флуоресценция кальцеина, вышедшего из липосом, полностью тушится ионами кобальта. Лазерная конфокальная микроскопия клеток АКЭ после взаимодействия с липосомами с заключенными в них молекулами кальцеина показала, что все липосомы адсорбированы на клеточной поверхности. **Заключение.** Экспериментальное моделирование липосомальной доставки лекарственных веществ к трансформированным клеткам позволило получить спектральное и визуальное доказательство взаимодействия клеток АКЭ и липосом, содержащих кальцеин.

Дифференциальная оптическая визуализация опухолевой ткани и воспалительного очага с использованием апконвертирующих наночастиц

Н.В. Шолина^{1,4,5}, Д.А. Хоченков¹, П.А. Демина^{3,4}, А.Н. Генералова^{2,4}, В.В. Рочева⁴, А.В. Нечаев^{3,4}, Е.В. Хайдуков^{4,5}

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва; ³ФГОУ ВПО «Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГБУ «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва; ⁵ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский Университет), Москва
e-mail: SholinaNV@gmail.com

Цель. В работе показаны перспективы применения наноразмерных апконвертирующих фосфоров в качестве маркера для контрастной оптической визуализации опухолевого и воспалительного очагов.

Материалы и методы. Фотолюминесцентные наночастицы (нанопосфороны) являются перспективным материалом для современной интервенционной диагностики. Такие наночастицы способны специфически маркировать целевую область и обеспечивать ее визуализацию. Наноразмерные апконвертирующие фосфоры (НАФ) являются классом люминесцентных наночастиц обладающих способностью к апконверсии – преобразованию низкоэнергетических фотонов в фотоны с более высокой энергией. НАФ представляют собой неорганические нанокристаллы (NaYF₄), легированные ионами лантаноидов.

Модификация поверхности НАФ биосовместимыми полимерными покрытиями позволяет снижать неспецифическое поглощение клетками и обеспечивает яркую и долговременную визуализацию маркированных структур в глубине биоткани. Длина волны возбуждения и фотолюминесценции НАФ попадает в «окно прозрачности биоткани», обеспечивая тканевую визуализацию до нескольких сантиметров. НАФ имеют химически активные функциональные группы на поверхности, что важно для адресной доставки лекарств, и их оптимальный размер (75±5 нм) определяет преобладающее накопление наночастиц в опухолевой ткани из-за морфологических особенностей ее сосудистой системы (EPR-эффект). Важно отметить, что одной из основных трудностей в адресной доставке наночастиц является недостаточное время их циркуляции в крови и значительное поглощение макрофагами, что уменьшает их накопление в опухоли.

Чтобы улучшить целенаправленную доставку и уменьшить неспецифическое поглощение макрофагами, мы модифицировали их поверхность гидрофильным биосовместимым покрытием на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), что увеличило время циркуляции в кровотоке от нескольких минут (в случае использования частиц без какого-либо покрытия) до 2 часов при использовании в случае с ПЭГ. Кроме того, это покрытие обеспечивают хорошую коллоидную стабильность и низкую неспецифическую адсорбцию белка, что позволяет более эффективно накапливать НАФ в целевых областях.

Чтобы визуализировать опухоль и воспалительный очаг с помощью частиц с полимерным покрытием, мы провели исследование на мышах C57Bl/6, несущих рак легкого Льюиса и воспаление, индуцированное имплантированной коллагеновой губкой. Для визуализации флуоресцентного сигнала использовалась эпилюминесцентная имиджинг-

вая система DVS-02, разработанная в Институте фотонных технологий РАН (Троицк, Москва). Частицы в концентрации 800 мкг/мл в физиологическом растворе вводили внутривенно животным в объеме 0,15 мл. Для изучения динамики накопления частиц в патологических очагах были получены серии эпифлуоресцентных изображений (каждый час в течение 12 ч., 1–5-й день исследования).

Результаты. Нами установлено, что НАФ, покрытые ПЭГ, способны циркулировать до 2 ч. в кровотоке мышей линии C57BL/6. Частицы эффективно накапливаются в перевитой мышам аденокарциноме Льюис и воспалительном очаге, индуцированном подкожно имплантированной коллагеновой губкой. Согласно полученным данным, увеличение фотолуминесцентного сигнала от опухоли начинается через 1 мин. с увеличением контраста по сравнению с окружающими тканями. В диапазоне 2–5 мин. наблюдается небольшое уменьшение сигнала от опухоли, которое, как предполагается, связано с перераспределением наночастиц с циркулирующей кровью. Через 5 мин. после введения НАФ сигнал растет в опухоли (из-за накопления и удержания циркулирующих НАФ), достигая максимума через 60 мин. после введения. Записанный сигнал фотолуминесценции поддерживали в течение 24 ч. после введения частиц. Через 24 ч. после внутривенного введения наночастиц регистрируется стабильный равномерный люминесцентный сигнал от опухоли и очага воспаления. При нормализации стенок сосудов в воспалительном очаге (3–4-й день) сигнал от НАФ существенно снижается, по отношению к опухоли. На 5-й день после введения НАФ воспалительный очаг не визуализируется, в отличие от опухоли. Широкие fenестры в сосудистой стенке и отсутствие лимфатического дренажа задерживают наночастицы в опухолевой ткани на длительное время, что позволяет дифференцировать ее от очага воспаления и нормальных тканей.

Заключение. Проведенные исследования показывают перспективы использования данного класса наночастиц, модифицированных ПЭГ, для четкого разграничения опухолевого и воспалительного очага. Эта методика может быть востребована для интраоперационной оценки границ хирургического вмешательства.

Сравнительное исследование упругих свойств патологически измененных тканей методом оптической когерентной эластографии

Е.В. Губарькова, А.А. Советский, Л.А. Матвеев, В.Ю. Зайцев, А.Л. Матвеев, Д.А. Воронцов, Л.Б. Тимофеева, Е.Б. Киселева, Н.П. Павлова, А.Ю. Воронцов, И.А. Кузнецова, Н.Д. Гладкова

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Институт прикладной физики РАН; Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко, Нижний Новгород

e-mail: kgybarkova@mail.ru

Цель. Выявление особенностей изменений упругих свойств мягких биологических тканей при онкологических и деструктивных процессах методом оптической когерентной эластографии (ОКТ-эластографии).

Материалы и методы. Для исследования были использованы послеоперационные *ex vivo* образцы опухолевой ткани молочной железы (РМЖ) и пролапса ткани стенки влагалища человека. Все образцы были исследованы в течение 2 ч. после хирургического удаления. В исследовании использовалась

установка спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) (БиоМедТех, Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~15 мкм, разрешением по глубине ~10 мкм, глубиной сканирования ~1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой получения В-сканов 40 кадров/сек. Система способна к кросс-поляризации для визуализации состояния компонента соединительной ткани и фазочувствительной ОКТ-эластографии для визуализации упругих свойств ткани.

Результаты. В результате исследования было показано, что метод ОКТ-эластографии, визуализируя особенности распределения упругих свойств опухолевой ткани молочной железы, позволяет дифференцировать различные морфологические/молекулярные подтипы РМЖ человека, выделяя подтипы опухоли с более неблагоприятным течением заболевания на основе особенностей пространственного распределения и преобладания высоких значений модуля упругости опухоли. В случае пролапса тазовых органов наблюдается противоположный эффект с повышением уровня деформации ткани и, соответственно, понижением модуля упругости, что морфологически обусловлено преобладанием дегенеративных изменений соединительнотканной стромы стенки влагалища.

Заключение. Методом ОКТ-эластографии на биологических тканях были продемонстрированы значительные различия не только в средних значениях упругости (уровне деформации), но и различия в типах упругих откликов для онкологических и дегенеративных состояний *in vivo* образцах ткани человека. Полученный результат может повысить диагностическую эффективность ОКТ-методов в выявлении РМЖ и патологий стенки влагалища и потенциально увеличить уровень окончательной оценки исследуемых поражений.

Динамическое исследование упругих свойств трижды негативного рака молочной железы при химиотерапии методом оптической когерентной эластографии

А.А. Плеханов¹, М.А. Сироткина¹, Е.Б. Киселева¹, А.А. Советский², Л.А. Матвеев², В.Ю. Зайцев², С.С. Кузнецов¹, Е.В. Губарькова¹, Н.Д. Гладкова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород; ²Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

e-mail: kiseleva84@gmail.com

Цель. Изучение изменения упругих свойств ТНРМЖ в ответ на химиотерапию методом оптической когерентной эластографии.

Материалы и методы. Для моделирования ТНРМЖ 6–8-месячным мышам Balb/C на внешнюю поверхность ушной раковины была привита суспензия опухолевых клеток 4Т1 в дозе 2×10⁵ клеток. Исследование проводилось на 10 мышках, которые были в равном количестве разделены на 2 группы: контрольную и терапевтическую (с применением химиотерапии). Терапия производилась цитостатическим препаратом Цисплатин в/б в дозе 6 мг/кг 3 раза в неделю в течение двух недель, начиная со второго дня после прививки. Мониторинг лечения проводили с помощью скоростной мультимодальной ОКТ (ООО «Биомедтех», Нижний Новгород) с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~1 мкм, разрешением по глубине ~10 мкм, глубиной скани-

рования ~1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой получения В-сканов 40 кадров/сек. В каждой временной точке получали эластографические карты для мониторинга упругих свойств опухолевой ткани на разных сроках химиотерапии.

Результаты. У экспериментальных животных контрольной группы методом оптической когерентной эластографии показано, что опухоль характеризуется однородностью распределения модуля упругости на эластографических картах и равномерным его повышением с 5-го по 12-й дни роста как минимум в 3 раза. Однако начиная с 12-го дня наблюдается снижение модуля упругости на поверхности опухоли, что связано со спонтанной некротизацией поверхностных участков ткани опухоли (до 15% от общей площади). Опухоли терапевтической группы характеризуются более ранним появлением (на 7-й день) неоднородности распределения модуля упругости на эластографических картах и более низкими значениями модуля упругости по сравнению с опухолями в контрольной группе, в динамике продолжающимися снижаться, что объясняется обширной некротизацией опухолевой ткани (до 55% от общей площади) и умеренным отёком опухоли в ответ на химиотерапию Цисплатином.

Заключение. Показано, что метод оптической когерентной эластографии может быть использован для прижизненного наблюдения эффективности химиотерапии. Выявлено, что при химиотерапии Цисплатином опухолевый узел экспериментальной модели ТНРМЖ характеризуется неоднородным распределением и более низкими значениями модуля упругости, что отражает развитие дегенеративных изменений в опухоли.

Определение специфического маркера эпителиальных карцином в моделях злокачественных опухолей эпителиального генеза

Ж.Р. Черкасова, С.А. Цуркан, Г.Б. Смирнова, Р. Моро
Место работы: ООО «ДЖЕЙВИС ДИАГНОСТИКС», Москва, Сколково; ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Pacific Biosciences Research Center, Vancouver, Canada
e-mail: janneta_tcherkassova@yahoo.com

Цель. Выявление перспективного сыровоточного биомаркера на моделях опухолей человека.

Материалы и методы. Для анализа биохимического состава злокачественных опухолей человека различных локализаций использовали экстракты, полученные из п/к ксенографтов опухолей человека у Balb/c мышей (аденокарциномы молочной железы MCF-7 и T47D, аденокарциномы предстательной железы 22Rv1 и LNCaP, эпителиальной карциномы легкого NCI-H1385, гепатоцеллюлярной карциномы HEPG2, колоректальной аденокарциномы LoVo и HCT-116, карциномы яичников SCOV3, карциномы желудка NCI-N87). Опухоли разрезали на мельчайшие фрагменты, погружали в физраствор, после чего суспензию подвергали ультразвуковой сонификации и последующему центрифугированию для отделения опухолевого экстракта от осадка. Из экстрактов перевиваемых опухолей человека (опухолей молочной железы, предстательной железы, легкого, печени, прямой кишки, яичников и желудка), растущих в п/к ксенографтах, методом аффинной хроматографии нам удалось выделить идентичные N-гликопротеины МЭК (60–65 кДа) для всех изученных нами карцином человека. Полученные гликопротеины анализировали при помощи ПААГ-электрофореза и Вестерн-блоттинга с моноклональ-

ными антителами против МЭК, иммунологического связывания специфического гликопротеина с моноклональными антителами и компетентного анализа между полученными экстрактами и люминесцентным конъюгатом МЭК за связывание с моноклональными антителами. Для создания моноклональных антител, направленных против N-гликопротеина, Balb/c мыши были иммунизированы раствором белка в неполном адьюванте Фрейнда. Лимфоциты для гибридизации были выделены из селезенки иммунизированных N-гликопротеином мышей. В качестве опухолевых клеток-партнеров использовали мутантные клетки мышинной миеломы NS1, следуя стандартной процедуре Taggart и Samloff. Селекция клонов проводилась при помощи Вестерн-блоттинга и ELISA на экстракте аденокарциномы молочной железы MCF-7. При помощи специфического иммуносвязывания антитело-антиген были отобраны клоны, которые также узнавали полосы (60–65 кДа) на Вестерн-блоттинге.

Результаты. 1. Из экстракта опухоли человека, аденокарциномы молочной железы MCF при помощи аффинной хроматографии был выделен N-гликопротеин с молекулярной массой 60–65 кДа и разветвленными антеннами полисахаридов. Идентичный гликопротеин позднее был нами выделен из карцином различной локализации. 2. Иммунизация Balb/c мышей с помощью выделенного гликопротеина (60–65 кДа) и дальнейшее гибридомное скрещивание привели к созданию моноклональных антител острой фазы болезни MaT-IgM, узнающие не пептидный, а полисахаридный фрагмент N-гликопротеина. 3. На основе выделенного нами N-гликопротеина и моноклональных антител MaT-IgM были разработаны иммунохимический сыровоточный тест и иммунохимический суспензионный тест для количественного определения маркера эпителиальных карцином МЭК. 4. Впервые было проведено количественное определение уровня маркера эпителиальных карцином МЭК на моделях перевиваемых опухолей человека (опухолей молочной железы, предстательной железы, легкого, печени, прямой кишки, яичников и желудка), растущих в п/к ксенографтах, при помощи суспензионного ИХА-теста на моноклональных антителах. Результаты теста показали, что все исследуемые модели эпителиальных опухолей имеют повышенный уровень экспрессии маркера по сравнению со здоровыми эпителиальными тканями. 5. Пилотные исследования сыровотки пациентов с использованием разработанного сыровоточного теста МЭК были проведены на панели образцов рака молочной железы. Результаты теста показали, что новый биомаркер N-гликопротеин МЭК (60–65 кДа) с высокой точностью выявлял самые ранние стадии РМЖ, включая cancer *in situ*.

Заключение. Таким образом, во всех изученных нами карциномах различных локализаций присутствует белок, идентичный N-гликопротеину с молекулярной массой 60–65 кДа и многочисленными антеннами полисахаридов, узнаваемый специфичными моноклональными антителами против МЭК. Присутствие N-гликопротеина не подтвердилось в саркомах, что делает этот гликопротеин специфичным только для эпителиальных карцином. Полученный маркер эпителиальных карцином уже показал свою эффективность при выявлении самых ранних стадий РМЖ на основе анализа крови. В результате проведенного исследования нами был определен перспективный маркер для ранней диагностики злокачественных опухолей эпителиального генеза. Дальнейшие исследования на панелях образцов пациентов с различными эпителиальными опухолями смогут показать, какую диагностическую ценность имеет маркер эпителиальных карцином.

Повреждение и репарация ДНК лейкоцитов крови при озono-фотодинамической терапии крыс с карциномой РА

Т.Г. Щербатюк, Е.С. Плеханова, И.А. Чернигина, А.А. Кашина, А.Б. Ганеев

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ФГБУН Институт биофизики клетки РАН, Пущино

e-mail: ozone_stg@mail.ru

Цель. Изучить возможность потенцирования эффективности фотодинамического воздействия озонными технологиями, оценить по уровню повреждения и репарации ДНК генотоксичность экспериментальной терапии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 58 белых нелинейных крысах-самцах массой 250±25 г. В качестве модели неоплазии использовали перевивную карциному РА. Крысы были разделены на четыре группы: 1) «интактные» – здоровые животные (n=14); 2) «контроль» – животные с подкожно трансплантированной карциномой РА (n=14); 3) «ФДТ» – крысы с неоплазией, которым проводили фотодинамическое воздействие (n=15); 4) «ФДТ озон» – крысы с перевивной карциномой, которым проводили комбинирование фотодинамического воздействия с инъекциями озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л (n=15). В каждой группе объемы опухоли варьировали от 0,5 до 4,2 см³.

Фотосенсибилизатор «Фотосенс» вводили интратуморально. Интенсивность роста карциномы РА оценивали по коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К). Уровень повреждения и репарации ДНК определяли методом ДНК-комет в авторской модификации. Для оценки использовали параметр %ТДНК – содержание ДНК в «хвосте» кометы в процентах. Обработка данных осуществлялась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. Анализ данных по интенсивности роста трансплантированной опухоли (К«контроль» = 7,57 [3,57; 11,63]; К«ФДТ» = 1,92 [-1,0; 17,26]; К«ФДТ озон» = 0,42 [-0,21; 3,49]) показал статистически значимое торможение роста неоплазии лишь при комбинированном использовании ФДТ с инъекциями ОФР (p=0,045 по сравнению с контролем). При этом средний уровень спонтанного повреждения ДНК лейкоцитов крови в экспериментальных группах практически не отличался (%ТДНК«интактные» = 4,3±0,3; %ТДНК«контроль» = 5,8±0,6; %ТДНК«ФДТ» = 4,2±0,7; %ТДНК«ФДТ озон» = 7,6±1,0). Однако при анализе репаративных возможностей лейкоцитов крови после проведения фотодинамической терапии был выявлен повышенный средний уровень остаточных повреждений ДНК после тест-нагрузки (%ТДНК«интактные» = 11,3±0,6; %ТДНК«контроль» = 13,7±1,0; %ТДНК«ФДТ» = 38,5±5,5), что говорит о нарушении в системе восстановления ДНК и, вероятно, генотоксичности. При этом после комбинированного действия ФДТ с ОФР такого явления не наблюдалось (%ТДНК«ФДТ озон» = 9,7±1,4), что указывает на низкую генотоксичность.

Заключение. Таким образом, озono-фотодинамическая терапия имеет большую противоопухолевую активность и низкий генотоксический эффект по сравнению с ФДТ.

Плазмонная фототермическая терапия с использованием золотых наностержней в качестве термосенсибилизаторов в экспериментальной онкологии

А.Б. Бучарская¹, Г.Н. Маслякова¹, Н.А. Наволокин¹, М.Л. Чехонацкая¹, Г.С. Терентюк^{1,2}, Б.Н. Хлебцов³, Н.Г. Хлебцов³, А.Н. Башкатов^{2,5}, Е.А. Генин^{2,5}, В.В. Тучин^{2,4,5}

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов; ³Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов; ⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; ⁵Институт проблем точной механики и управления РАН, Саратов

e-mail: allaalla_72@mail.ru

Цель. Исследование направлено на повышение эффективности плазмонной фототермической терапии у крыс с перевивными опухолями за счет разработки стратегии многократного внутривенного введения золотых наностержней в качестве термосенсибилизаторов.

Материалы и методы. В эксперименте беспородным белым крысам-самцам с моделью рака печени крыс (линия холангиокарциномы РС-1) вводили многократно внутривенно покрытые полиэтиленгликолем золотые наностержни с соотношением сторон 4:1. До начала терапии проводили 3D-доплерографическое исследование перевивных опухолей для оценки степени их васкуляризации. Через сутки после последнего введения золотых наностержней опухоли облучали 808-нм диодным ИК лазером с плотностью мощности 2,3 Вт/см² в течение 15 мин.

Контроль за температурой нагрева опухоли осуществляли при использовании тепловизора IRYSYS 4010 (UK). Животных выводили из эксперимента через 24 ч. и 3 нед. после облучения и проводили отбор проб тканей для морфологического исследования и оценки накопления золота. Исследование накопления золота в опухоли и внутренних органах (печень, почка, селезенка) проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии на спектрофотометре Dual Atomizer Zeeman AA iCE 3500 (USA) в 1 г навески ткани. Морфологическое исследование проводили с использованием обзорных методов окраски (гематоксилин и эозин) и иммуногистохимического окрашивания с васкулоэндотелиальным фактором роста VEGF (Abcam, UK).

Результаты. Многократное внутривенное введение золотых наностержней и дальнейшая плазмонная фототермическая терапия перевивной холангиокарциномы привели к значительному повреждению опухолевой ткани, что проявляется в торможении роста опухоли и выраженных некробиотических изменениях опухолевых клеток. Было установлено, что эффективность разработанного протокола плазмонной фототермической терапии зависит от кратности внутривенного введения золотых наностержней и степени васкуляризации опухолевой ткани.

Заключение. Многократное внутривенное введение золотых наностержней повышает их накопление внутри опухоли и приводит к более выраженному противоопухолевому действию плазмонной фототермической терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации

М. Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Выявление наиболее сложных для лечения категорий пациентов, выявление дефектов статистических данных и предложение путей их устранения.

Материалы и методы. В экологическом исследовании проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики, содержащие сведения о смертности детей от злокачественных новообразований в 2011–2016 гг.

Результаты. Отмечается снижение числа умерших детей в 2014–2016 гг. на 15,7%. Показатель детской смертности снизился с 8,3 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет в 2014 г. до 7 в 2016 г. ЗНО как причина смерти поднялась с седьмого места (2014 г. – 0,34 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет) до пятого (2016 г. – 0,36 на 10 тыс. населения 0–17 лет), уступая лишь отдельным состояниям, возникающим в перинатальном периоде, внешним причинам, врожденным аномалиям и болезням нервной системы. Также отмечается снижение смертности или стабилизация данного показателя от всех причин, за исключением ЗНО и болезней нервной системы. В 2011 г. от ЗНО умерли 1 302 пациента в возрасте 0–19 лет, что составило 4,8% от всех причин смерти детей. Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 15–19 лет (383 чел.), наиболее низкие – в возрастной группе 0–1 года (110 чел.). Показатель смертности составил 4,3 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 0–4 года – 5,6 на 100 тыс. В 2012 г. от ЗНО умерло 1178 пациентов в возрасте 0–19 лет, что составило 4% всех причин смерти детей. Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 15–19 лет (322 чел.), наиболее низкие – в возрастной группе 0–1 года (105 чел.). Показатель смертности составил 3,9 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 0–4 года – 4,9 на 100 тыс. В 2013 г. от ЗНО умерли 1198 пациентов в возрасте 0–19 лет, что составило 4,3% всех причин смерти детей. Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 1–4 года (324 чел.), наиболее низкие – в возрастной группе 0–1 года (111 чел.). Показатель смертности составил 3,9 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 10–14 лет – 6,5 на 100 тыс. В 2014 г. от ЗНО умерли 976 детей в возрасте 0–17 лет, что составило 4,1% всех причин смерти детей; в 2015 г. – 1038 (4,8%); в 2016 г. – 1024 (5,1%). Показатель смертности в 2014 г. составил 3,6 на 100 тыс. в возрасте 0–17 лет; в 2015 г. – 3,7; в 2016 г. – 3,2. В 2011–2016 гг. первое место среди причин смерти занимали лейкозы, второе – опухоли головного и спинного мозга, третье – саркомы мягких тканей. Одногодичная летальность сократилась на 2%: с 10,8 в 2011 г. до 8,8 в 2016 г. Показатель смертности в 2011–2013 гг. составил 4 (на 100 тыс. в возрасте 0–19 лет); в 2014–2016 гг. – 3,6 (на 100 тыс. 0–17 лет). Одногодичная летальность за 10 лет сократилась на 5,9%: с 14,7%

в 2007 г. до 8,8% в 2016 г. Первое место среди причин смерти занимали лейкозы, второе – опухоли головного и спинного мозга, третье – саркомы мягких тканей.

Заключение. Отмеченная динамика снижения одногодичной летальности, безусловно, является положительной и свидетельствует о совершенствовании методов диагностики и лечения. Вместе с тем злокачественные новообразования как причина смерти поднялась с седьмого места (2014) до пятого (2016), уступая лишь отдельным состояниям, возникающим в перинатальном периоде, внешним причинам, врожденным аномалиям и болезням нервной системы. Также выявлены существенные дефекты статистических данных, на преодоление которых направлено внедрение в клиническую практику электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями.

Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда

А. Н. Комарова

Место работы: Западно-Сибирская дирекция здравоохранения ОАО «РЖД», Новосибирск
e-mail: a.n.komarova@bk.ru

Цель. Определить особенности онкологической патологии у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда.

Материалы и методы. В период с 2015 по 2017 г. было проанализировано 1340 случаев онкологического заболевания у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда.

Результаты. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в учреждениях здравоохранения Западно-Сибирской железной дороги в 1,5–1,9 раза ниже общероссийских, что связано с тем, что все работающее население подвергается обязательным ежегодным медицинским осмотрам. На первом месте располагается рак молочной железы, но заболеваемость в 3 раза ниже показателей по РФ. На втором месте рак лёгкого, что связано с образом жизни и работы железнодорожников, высоким удельным весом курильщиков, алкоголизацией работников. На третьем месте располагается рак кожи, развитие которого связано с выраженной инсоляцией работающего населения, особенно таких профессий, как монтеры и бригадиры пути.

Особенностью онкологической заболеваемости на железнодорожном транспорте является высокий уровень рака щитовидной железы и рака почки, что сопряжено с особенностями труда железнодорожников, контактом с вредными веществами, а также необходимостью работы в ночное время, что приводит к диссинхронизации как обменных, так и эндокринных процессов в организме. У женщин онкологическая патология выявляется уже в возрастной категории 20–24 года, в то время как у мужчин на 10 лет позже. Мужчины часто скрывают имеющиеся жалобы из-за боязни идти к врачу, из-за страха потерять место работы, доводя онкологический процесс до запущенного состояния.

Наибольшая заболеваемость злокачественными новообразованиями отмечена у мужчин в возрасте 65–69 лет, у женщин – 60–64 года. Что обусловлено тем, что по выходу на пенсию больные перестают посещать лечебные учреждения и обращаются к врачу только в случае крайней необходимости. Анализируя заболеваемость злокачественными новообразованиями в зависимости от стажа работы, следует отметить два пиковых показателя. Это стажевые группы 11–15 лет и 25–30 лет. Первый пик заболеваемости сопря-

жен с реализацией первичного контакта с неблагоприятными условиями труда, так как опухоль развивается через 8–15 лет от момента воздействия повреждающего фактора. Второй пик заболеваемости связан с накоплением факторов, влияющих на развитие опухоли.

Наибольшая онкологическая заболеваемость отмечена среди машинистов, помощников машинистов и монтеров пути, что можно объяснить непосредственным влиянием факторов труда. Но также высокие показатели наблюдаются среди медицинского персонала и в группе работников социальной сферы, обусловленные выраженным влиянием стресса, а также с необходимостью работы в ночное время.

Заключение. Основным профилактическим направлением железнодорожной медицины является минимизация вредного воздействия условий труда на организм работающего. Но полностью устранить вредное воздействие производственных факторов в настоящее время не представляется возможным. С одной стороны, это связано с современным техническим обеспечением отрасли, не позволяющим на всех рабочих местах организовать соблюдение гигиенических нормативов. С другой стороны, специфика работы железнодорожного транспорта связана с необходимостью круглосуточного движения поездов и обеспечением его безопасностью.

Наркологическая зависимость у пожилых пациентов, вылечившихся от рака лёгкого, кишечника и груди

Н. Морул, Т. Солтц

Место работы: Мемориал Слон Кеттеринг Госпиталь, Нью Йорк, США

e-mail: moryln@mskcc.org

Цель. Многих пациентов, медицинских работников, местные и центральные органы власти беспокоит возможность развития наркозависимости во время приема морфина, фентанила или других наркотических обезболивающих в процессе лечения рака. Так как ранняя диагностика и значительный прогресс в лечении рака приводит к тому, что больше и больше населения живёт, излечившись от онкологического заболевания, или в ремиссии, вопрос о хроническом приеме наркотиков увеличивающейся частью населения встаёт особенно остро. Наша группа решила изучить, насколько назначение наркотиков во время лечения рака предопределяет долгосрочную наркозависимость у пациентов, успешно излечившихся от рака. Для этого мы исключили больных, которые умерли или получали лечение в хосписе.

Материалы и методы. Так как в США все застрахованные пенсионеры покупают рецепты по страховке, мы взяли огромную (46 000 пациентов) страховую базу данных пациентов 65 лет и старше с раком легких, кишечника и груди и сравнили потребление наркотических обезболивающих в этой группе с контрольными группами, соответствующими по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Срок наблюдения составил 6 лет со дня постановки диагноза рака. Хроническим считалось применение наркотических препаратов 3 месяца в году или дольше. Использование наркотических обезболивающих было проанализировано по каждому году отдельно с 2008 по 2014 г. среди каждой заранее определённой контрольной группы и сравнено с соответствующей группой пожилых пациентов с раком лёгкого, кишечника и груди.

Результаты. В контрольных группах мы увидели 6-летний рост использования наркотических обезболивающих у пен-

сионеров по ходу старения: с 2,5 до 6,2%, с 2,6 до 5,5% и с 3,4 до 9,3% в контрольных группах для больных с раком лёгких, кишечника и груди. По сравнению с общим ростом назначений наркотических обезболивающих по мере старения, риск хронического приёма вырос в 3,4 раза после начала лечения рака лёгких и в 1,3 раза после начала лечения рака кишечника. К 2–4 году риск использования наркотических обезболивающих у выживших пациентов с раком лёгкого и кишечника сравнялся с контрольной группой. Удивительно, но у больных раком груди риск хронического использования наркотических обезболивающих оставался ниже, чем в контрольной группе на протяжении всех 6 лет.

Заключение. Наркотические обезболивающие препараты, рекомендуемые при лечении сильных болей при онкологических заболеваниях, не вызывают наркологическую зависимость у среднестатистических пожилых больных раком груди, кишечника и легких. Возможно, есть группа пациентов, которым было тяжело снизить дозу и остановить наркотики даже после полного излечения рака, и этот вопрос заслуживает дальнейшего рассмотрения. Мы надеемся, что наши результаты могут обнадежить онкологов, специалистов по лечению боли и паллиативной медицины, так как вероятность необходимости в наркологических обезболивающих после окончания лечения в нашем исследовании оказалась низкой. Это первое подобное исследование.

Пути повышения качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

М. Ю. Рыков

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

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Оценка качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен аудит качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. С этой целью изучены оперативные отчеты органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъекты Российской Федерации и совершен ряд научных экспедиций в некоторые субъекты.

Результаты. Численность детского населения составила 28 132 685 чел. (0–17 лет), число отделений детской онкологии – 47, детских онкологических коек – 1925 (0,7 на 10 тыс. 0–17 лет), среднее число дней занятости койки в году – 315,3 койко-дня. В шести (54,5%) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в четырёх (36,4%) отсутствуют детские онкологические койки.

Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, – 392, из них 259 (66%, 0,09 на 10 тыс. 0–17 лет) имеют сертификат врача-детского онколога. В двух (18,2%) субъектах врачи – детские онкологи отсутствуют.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 13,2 (на 100 тыс. 0–17 лет), распространенность – 91,3 (на 100 тыс. 0–17 лет), смертность – 2,5 (на 100 тыс. 0–17 лет), одногодичная летальность – 6,5%. Активно выявлено 8,3% пациентов. На лечение в медицинские организации федерального подчинения направлено 1385 (37,4%) первичных пациентов, за пределы территории Российской Федерации уехал 61 (1,6%) первичный пациент.

Заключение. Учитывая низкую заболеваемость в анализируемых субъектах, обосновано предполагать, что часть

пациентов не вошла в отчеты. Данный факт, а также отсутствие катамнеза пациентов не позволяют гарантировать достоверность данных об уровне заболеваемости, смертности и одногодичной летальности.

Необходимо расширение информатизации, внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями, которая исключит «субъективный» фактор как при составлении отчетов, так и во время выбора тактики лечения и маршрутизации пациентов.

Недетское лицо детской онкологии: медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике

М.Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Оценить качество медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике.

Материалы и методы. Проведен аудит качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике (ДНР). С этой целью в ДНР совершена рабочая поездка, во время которой изменены данные республиканского канцер-регистра и истории болезней пациентов. Также проведена оценка работы детских онкологических и гематологических коек.

Результаты. Число детских онкологических коек – 10 (0,27 на 10 тыс. 0–17 лет), детских гематологических – 40 (1,37 на 10 тыс. 0–17 лет). Число врачей, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, – 5, из них один врач-детский онколог (0,02 на 10 тыс. 0–17 лет), три врача-гематолога (0,08 на 10 тыс. 0–17 лет) и один врач, не имеющий профильного сертификата.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями за 2014–2017 гг. сократилась на 25% (2014 г. – 9,6 на 100 тыс. 0–17 лет, 2017 г. – 7,2). В структуре заболеваемости доля гемобластозов составила 68,4%, опухолей головного мозга – 2,6%, прочих солидных опухолей – 29%. Показатель смертности вырос на 25,9% (2014 г. – 2,7, 2017 г. – 3,4).

Заключение. Проведение высокотехнологичного лечения в условиях постоянных боевых действий – особенно сложная задача. Низкие уровни показателя заболеваемости, а также структура заболеваемости свидетельствуют о дефектах выявляемости и учета пациентов. Для достоверного анализа смертности статистические данные отсутствуют: в 2014–2015 гг. известно лишь число пациентов, умерших в стационаре.

Это объясняется отсутствием данных о катамнезе пациентов, что вполне объяснимо, учитывая высокую миграцию населения. На основании полученных результатов имеются основания допускать, что за анализируемые годы заболеваемость (выявляемость) снизилась на 25%, при этом смертность возросла на 25,9%. Эти данные являются весомым основанием для реформирования системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями на территории ДНР.

Вместе с тем благодаря помощи Российской Федерации начиная с 2016 г. стало возможным проведение протокольного лечения, выполнение его высокотехнологичных этапов, в том числе высокодозной химиотерапии и органосохраняющих операций.

Результаты маммографического скрининга в рамках диспансеризации в разных возрастных группах

В.В. Петкау^{1,4}, С.А. Ефремов², Д.А. Третьяко³, А.В. Зырянов⁴
Место работы: ¹ГБУЗ СО СООД, Екатеринбург; ²ООО «СИАМС», Екатеринбург; ³ТФОМС, Екатеринбург; ⁴ФГБОУ ВО УГМУ, Екатеринбург
e-mail: vpetkau@yandex.ru

Цель. Оценить охват и эффективность маммографического скрининга в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Проведено сопоставление информационных баз Региональной онкологической системы (ОНКОР) и Территориального фонда обязательного медицинского страхования. В анализ попали все женщины Свердловской области, которым в течение 2017 г. было выполнено маммографическое исследование в рамках диспансеризации взрослого населения. Численность женского населения в разных возрастных группах взята из данных Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области. Проведен расчет и сопоставление в разных возрастных группах охвата маммографическим скринингом и удельный вес выявленных при этом пациенток с раком молочной железы (РМЖ) из общего числа поставленных на учет, в том числе среди пациенток с I стадией.

Результаты. В 2017 г. маммография в рамках диспансеризации выполнена 214014 женщинам от 35 лет и старше. Охват составил 15,2%. При этом наименьший показатель был среди женщин старше 70 лет (5,5%) и 35–39 лет (9,3%), а наибольший – в возрасте 50–54 лет (22%) и 65–69 лет (24,3%). Всего при диспансеризации выявлено 432 случая РМЖ. Удельный вес пациенток, у которых РМЖ был выявлен при скрининге, составил 21,3% из всех поставленных на учет. Данный показатель был минимальным у женщин старше 70 лет (5,6%), а максимальным – в возрасте 65–69 лет (36,9%). Большая частота выявления РМЖ в возрасте 65–69 лет связана как с более полным охватом данной группы скринингом, так и самым высоким показателем заболеваемости (236,7 случаев на 100 000 женского населения). Среди пациенток, поставленных на учет с РМЖ I стадии, на диспансеризации выявлено 25%. Худший показатель был у женщин 40–44 лет (10,3%), лучший – у женщин 65–69 лет (43%). В 29 случаях данные маммографии были ложноотрицательными, и диагноз РМЖ был установлен позднее. Наибольшее число ошибок пришлось на возраст 40–44 года (0,03%). В данной ситуации среднее время от прохождения маммографии до установления диагноза составило 143 дня.

Заключение. Лучшие показатели охвата маммографическим скринингом, выявления РМЖ, в том числе и в I стадии, приходятся на женщин 65–69 лет. Однако в целом отмечается недостаточное использование данной технологии для раннего выявления РМЖ во всех возрастных группах. Особую настороженность вызывает низкий охват женщин старше 70 лет и низкий процент выявления пациенток в I стадии среди женщин 60–64 лет, где имеются высокие показатели заболеваемости РМЖ.

Состояние ультразвуковой диагностики онкологических заболеваний в Курской области глазами врачей ультразвуковой диагностики

И.Л. Киселёв, Е.А. Подольская

Место работы: ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», Курск
e-mail: eap25@mail.ru

Цель. Оценить состояние ультразвуковой диагностики онкологических заболеваний в Курской области.

Материалы и методы. Производилось анонимное добровольное анкетирование 22 врачей УЗД, присутствовавших на заседании Курского общества врачей УЗД. В опроснике содержалось 10 вопросов, касающиеся работы кабинетов УЗД: 1. Где Вы работаете? 2. На каком оборудовании Вы работаете? 3. Какой срок эксплуатации ультразвукового сканера? 4. Какая комплектация датчиками ультразвукового сканера? 5. Какое среднее количество исследований у онкологического больного (при одном посещении)? 6. Какое среднее количество онкологических больных в день? 7. Выполняются ли в Вашем учреждении трансректальные ультразвуковые исследования (ТРУЗИ)? 8. Выполняете ли Вы малоинвазивные манипуляции под ультразвуковым контролем? 9. Есть ли в Вашем учреждении цитологическая лаборатория? 10. С чем связаны проблемы УЗД онкологических заболеваний в Вашем учреждении (с Вашей точки зрения)? Результаты анкетирования обработаны с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 20: проведен частотный анализ. Для количественных переменных определены максимум, минимум, среднее значение, медиана.

В анкетировании участвовало 11 врачей центральных районных больниц, что составило 50%, 3 (13,6%) – областных ЛПУ, 2 (9,1%) – частных центров, 1 (4,5%) – ведомственной больницы, 2 (9,1%) – других ЛПУ. На оборудовании экспертного класса работает 4 (18,2%) врача, остальные (18 (81,8%)) – на сканерах среднего класса. Срок эксплуатации аппаратов составляет от 1 до 14 лет. Среднее значение – 6,18, медиана – 6,0. Комплектация датчиками характеризуется 100%-м наличием линейных и конвексных датчиков. Ректовагинальные присутствуют в 12 (54,5%) случаях, секторные – в 20 (90,9%) случаях. Среднее количество исследований у онкологического больного – от 3 до 10 исследований. Среднее значение – 5,4, медиана – 5,0. Среднее количество онкологических больных – от 0 до 5 в день. Среднее значение – 2,7, медиана – 3. Выполнение ТРУЗИ отмечено в 7 случаях (31,8%). Малоинвазивные манипуляции анкетированные врачи не производят. В 12 случаях (54,5%) отмечено отсутствие цитологической лаборатории, в 10 (45,5%) – материал направляют в другое учреждение. По результатам анкетирования 8 врачей (36,4%) отрицают наличие проблем УЗД онкологических заболеваний, 3 (13,6%) сообщают об устаревшем оборудовании, 4 (18,2%) – об избыточной нагрузке на врача УЗД, 7 (31,8%) отметили несколько проблем.

Заключение. Таким образом, большинство анкетированных специалистов УЗД Курской области работает на аппаратах среднего класса со сроком эксплуатации в среднем 6 лет, только в половине случаев укомплектованных ректовагинальными датчиками. Онкологические больные обследуются в среднем 3 в день, по 5 исследований на пациента. Подавляющая часть врачей ТРУЗИ не выполняют, малоинвазивные манипуляции не производят никто, цитологическая служба отсутствует. При этом только треть врачей отмечают наличие существенных проблем в обследовании онкологических пациентов. Естественно, результаты анкетирования имеют значительную долю субъективизма. Но именно это и является важным сигналом о необходимости изменения самосознания современного врача УЗД, которое возможно скорректировать в рамках циклов непрерывного медицинского образования.

Организационные пути улучшения уровня знаний врачей первичного звена в вопросах ранней диагностики злокачественных опухолей

Р.А. Мурашко, Л.Г. Тесленко

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

e-mail: teslenko@kkod.ru

Цель. Изучить профессиональную подготовку врачей первичного звена здравоохранения в вопросах онконастороженности, уровня владения ими знаниями для ранней диагностики рака до и после проведения обучающих вебинаров специалистами Клинического онкодиспансера №1 (КОД). **Материалы и методы.** Сотрудниками КОД была разработана специальная анкета и проведено двухкратное анкетирование врачей общей лечебной сети – до и после проведения четырех краевых вебинаров по ранней диагностике опухолей. В 2017 г. в анкетировании приняли участие 108 врачей (терапевты, хирурги, гинекологи), через год – 97 врачей из того же списка. Анкета содержала 15 вопросов практически без вариантов ответов.

Результаты. Проведенное на 1-м этапе анкетирование показало, что из опрошенных врачей только 25,8% смогли назвать примерные цифры онкозаболеваемости, смертности и запущенности в обслуживаемых ими районах. Статданные распространенности злокачественных новообразований по краю не знал практически никто. На вопрос, что такое первичная запущенность, правильный ответ дали только половина врачей. На вопрос о том, какие локализации рака относятся к визуально обозримым, только 66,0% врачей назвали кожу, полость рта, щитовидную железу, шейку матки, молочные железы и прямую кишку. Этиологические факторы возникновения рака вызвали затруднение. Правильно назвали предраковые заболевания только половина терапевтов, 67,0% хирургов и 46,4% гинекологов. Методы ранней диагностики отдельных локализаций онкозаболеваний правильно обозначили только 70,1% врачей. Только две трети врачей правильно назвали все три метода лечения злокачественных новообразований и их сочетание. Сотрудниками КОД в течение года для данной группы врачей были проведены четыре обучающих вебинара. После этого анкетирование осуществлено повторно. Практически по всем вопросам врачи ответили правильно в интервале 95–97%.

Заключение. Медико-социологическое исследования среди врачей общей лечебной сети с целью изучения профподготовки в вопросах онконастороженности показали, что многие врачи имеют слабую подготовку по вопросам ранней диагностики рака. Резервом для улучшения работы по раннему выявлению опухолей является совершенствование знаний медицинских работников амбулаторно-поликлинической службы в вопросах онконастороженности путем проведения обучающих вебинаров специалистами онкослужбы.

Статистика злокачественных новообразований прикрепленного к ЛПУ ФМБА России контингента (2012–2016)

А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, Э.П. Коровкина, Л.В. Дмитриева, А.П. Бирюков, Ю.Г. Трофименко

Место работы: ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва

e-mail: korovkina@fmbcfmba.ru

Цель. Эпидемиологический анализ статистики заболеваемости ЗНО прикрепленного к ЛПУ ФМБА России контингента.

Материалы и методы. Объектом исследования являются данные о злокачественных новообразованиях (ЗНО), полученные из статистического отдела ФМБА России и популяционного ракового регистра, работающего на базе онкодиспансерного отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Технология сбора данных была основана на положениях приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 135 от 19.04.1999 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». В процессе исследования проведен анализ динамики показателей онкологической службы ФМБА в сравнении с аналогичными показателями по России (по данным ФГБУ МНИОИ им. А.И. Герцена МЗ РФ) за период 2012–2016 гг.

Результаты. По результатам поведенного клинико-эпидемиологического анализа статистики злокачественных новообразований (ЗНО) пациентов ЛПУ ФМБА России (прикрепленного ЗНО с впервые установленным диагнозом по данным ЛПУ ФМБА в интервале 2012–2016 гг. (также как по Российской Федерации). В то же время заболеваемость ЗНО (на 100 000) среди пациентов ЛПУ ФМБА России в изученный период была существенно ниже (328,4–359,6) по сравнению с таковой по России (367,4–408,6). При анализе распределения ЗНО по возрастным группам отмечено, что наибольшую группу риска составляет возраст 55–70 лет и старше. Смертность от ЗНО в течение всего периода исследований (2012–2016) среди пациентов ЛПУ ФМБА России значительно ниже, чем по РФ (на 12,1% в 2012 г. и на 16,7% в 2016 г.). Показатель годичной летальности (%) (отражающий своевременность выявления заболеваний ЗНО и адекватность проведенного лечения) на протяжении всего периода исследования был значительно ниже у пациентов ЛПУ ФМБА России по сравнению с таковым по России. В 2016 г. по ЛПУ ФМБА России он составил 17,7%, а по России – 23,3%. Пятилетняя выживаемость (показательный критерий оценки качества оказываемой профилактической и лечебной помощи на местах и уровня запущенности) увеличилась в течение данного периода (2012–2016) как по ЛПУ ФМБА России (49,9–54,3%), так и по России (51,0–53,3%). По данным ракового регистра ФМБА России, доля больных с впервые установленным диагнозом ЗНО имела контакт с профвредностью только в 17–19% случаях, остальные 81–83% контакта с профвредностью не имели. Данный вопрос требует дополнительных исследований и углубленного изучения профессиональных особенностей заболеваемости злокачественными новообразованиями.

Заключение. Изучены и проанализированы данные официальной медицинской статистики с использованием отчетных форм и первичной медицинской документации и данные Отраслевого популяционного канцер-регистра. Проведена систематизация накопленного клинико-эпидемиологического материала и его адаптация для научно-практических целей. Результаты исследования могут стать основой для разработки мероприятий по медико-социальной реабилитации работников предприятий и организаций (и прикрепленного контингента), обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями ФМБА России.

Выживаемость пациентов Челябинской области со злокачественными новообразованиями желудка

И.А. Аксенова^{1,2}, А.С. Доможирова^{1,2}, Т.С. Новикова¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

e-mail: 2443632@mail.ru

Актуальность. По данным Международного агентства по изучению рака (проект Globocan), Россия входит в группу стран с высокими показателями заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (далее – ЗНО) желудка. Несмотря на относительно невысокие показатели заболеваемости ЗНО желудка, данная патология составляет достаточный удельный вес в структуре смертности от ЗНО. Первостепенная задача онкологической службы – увеличить продолжительность жизни онкологических больных и снизить смертность от ЗНО.

Цель. Рассчитать и сравнить показатели выживаемости пациентов Челябинской области с ЗНО желудка (С16) за период 2005–2012 гг. в зависимости от стадии, пола, гистологического типа опухоли.

Материалы и методы. В настоящем исследовании учтены случаи заболеваний ЗНО желудка населения Челябинской области в 2005–2012 гг. Всего в исследовании было проанализировано 7 939 случаев ЗНО желудка. Рассчитана скорректированная кумулятивная выживаемость (учтены только случаи смерти от ЗНО) по стадиям, полу и гистологическому типу опухоли.

Результаты. После проведения расчетов показателей скорректированной кумулятивной выживаемости пациентов с ЗНО желудка различий между показателями выживаемости мужского и женского населения не выявлено. Однолетняя выживаемость пациентов с I стадией заболевания составила 84,5%, со II стадией – 61,4%, с III стадией – 49,1% и с IV стадией – 16,5%. Следует указать, что удельный вес случаев III–IV стадии в общем числе случаев ЗНО желудка составил 65,9%. Показатели пятилетней выживаемости пациентов с ЗНО желудка I стадии составили 61,3%, II стадии – 31,8%, III стадии – 17,5% и IV стадии – 4,2%. Вызывает интерес группа пациентов без установленной стадии (в основном по причине выраженной сопутствующей патологии). Однолетняя выживаемость данной группы пациентов составила 30% (значение показателя между аналогичными показателями III и IV стадий), а пятилетняя выживаемость зарегистрирована на уровне, сопоставимом показателю III стадии, – 17,7%. Пациенты с аденокарциномой желудка имели схожие показатели выживаемости с группой пациентов с перстневидно-клеточным раком желудка.

Заключение. Анализ показателей выживаемости пациентов с ЗНО желудка показал, что ранние стадии ЗНО желудка имеют наиболее благоприятные показатели выживаемости, поэтому целесообразно проводить мероприятия по раннему выявлению данной патологии. Пол и гистологическая структура опухоли не имеют значения в выборе тактики лечения и наблюдения, показатели выживаемости не имеют достоверных различий.

Оценка эффективности технологий раннего выявления злокачественных новообразований визуальных локализаций женских половых органов на территории Челябинской области (на примере работы смотровых кабинетов)

А.Г. Бочкова², А.С. Доможирова¹, И.А. Аксенова¹, Т.С. Новикова¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
e-mail: annabochkova7496@mail.ru

Цель. Оценить результативность работы смотровых кабинетов (СК) Челябинской области в раннем выявлении злокачественных новообразований (ЗНО) визуальных локализаций женских половых органов с 2007 по 2017 г.

Материалы и методы. В работе были использованы материалы компьютерной базы данных Популяционного ракового регистра (ПРР) Челябинской области о впервые выявленных больных с ЗНО визуальных локализаций женских половых органов, сформированные за десятилетний период наблюдения (с 2007 по 2017 г. включительно), а также отчеты о работе СК учреждений здравоохранения муниципальных образований Челябинской области за указанный период времени.

Результаты. Передовой опыт зарубежных коллег, демонстрирующий значительные успехи в скрининговых программах по раку шейки матки, диктует перед российским медицинским сообществом поиск возможных альтернативных, менее затратных, но не менее эффективных профилактических программ, способствующих повлиять на структуру заболеваемости и смертности от гинекологического рака в лучшую сторону, и работа СК является наглядным тому примером. Программа по совершенствованию работы СК, их нацеливание на выявление ЗНО визуальных локализаций ведется в области с 2005 г., и на сегодняшний день в регионе открыты и активно функционируют 176 СК, из них женских смотровых – 106 (для сравнения в 2007 г. – 90). Число обследованных лиц женского пола составило 565 тыс. человек, или 78% от числа всех, впервые обратившихся в лечебно-профилактическое учреждение в 2017 г., при этом 94,7% из них были обследованы цитологическим методом (для сравнения в 2007 г. этот показатель составлял 81%).

За указанный промежуток времени было диагностировано 550 случаев ЗНО шейки матки, что в доле соотношении составляет 12,3% от всех случаев ЗНО шейки матки в регионе, 60 случаев ЗНО вульвы и 5 случаев ЗНО влагалища (10,1 и 4,6% соответственно от всех ЗНО указанных локализаций по области). Стадийная структура выявленных случаев ЗНО шейки матки в СК превышает таковую, характерную для Челябинской области в целом: если в 2007 г. процент активного выявления опухолей шейки матки I–II стадий в СК составил 51,9% при текущей загруженности СК, равной 63,4%, то в 2017 г. при загрузке кабинетов, равной 72,1%, удельный вес локализованных стадий вырос до 58,4% (против 44,8 и 47,8% соответственно в целом по области).

В отношении ЗНО таких визуальных локализаций, как вульвы и влагалища, выявленных активно сотрудниками СК, также характерно превалирование удельного числа локализованных стадий – 60,2 против 56,7% соответственно, что в очередной раз доказывает эффективность, результативность клинико-визуального метода в ранней диагностике онкопатологии женских половых органов при минимальных расходах бюджетных средств здравоохранения. Кроме того, при полной (100%) загрузке СК в период с 2007 по 2017 г. в области дополнительно были бы выявлены 29 новых случаев ЗНО вульвы и влагалища и 273 случаев ЗНО шейки матки, что бесспорно повлияло бы на изменение индикативных показателей онкослужбы региона в лучшую сторону.

Заключение. Совершенствование системы раннего выявления опухолей целесообразно начинать с наиболее подходя-

щих для этого визуальных локализаций рака, диагностика которых не требует специального дорогостоящего диагностического оборудования и углубленных знаний по вопросам онкологии у медицинских работников первичного звена здравоохранения, главная задача которых состоит в том, чтобы заподозрить и вовремя направить таких пациентов к профильным специалистам для дообследования и верификации процесса.

ДРУГОЕ

Комплексная оценка бремени злокачественных новообразований в субъектах Российской Федерации

А.В. Говорун, О.В. Илюшина

Место работы: АО «Альянс Консалтинг», Москва

e-mail: av.govorun@all-cons.ru

Цель данного исследования заключается в систематизации методических подходов к комплексной оценке бремени злокачественных новообразований (ЗНО) и расчете составляющих бремени на примере двух субъектов Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. В исследовании рассмотрены наиболее часто встречающиеся в РФ нозологические единицы (разрезе МКБ-10): ЗНО молочной, предстательной и поджелудочной железы, легкого, яичника, толстой и прямой кишки, меланомы. Рассчитываются составляющие бремени ЗНО, характеризующие прямой и непрямо́й экономический ущерб, а также социально-экономические показатели, описывающие неэкономический ущерб от ЗНО.

Расчет показателей бремени проводится отдельно для каждой нозологии на основе: 1) структуры заболеваемости и смертности в регионах от различных ЗНО и 2) оценок комплексного бремени случаев заболевания в зависимости от возраста пациентов и стадии, на которой выявляется опухолевый процесс. В расчете использовались данные о структуре заболеваемости и смертности, а также о практике оказания медицинской помощи, полученные от региональных областных онкологических диспансеров. Учтены применяемые методики диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных, изложенные в федеральных клинических рекомендациях и особенности применяемых в регионах медицинских практик.

Результаты. Проведена оценка прямого ущерба рассмотренных ЗНО – расходов бюджетов регионов и средств фонда ОМС на сопровождение онкологических больных (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение). Проведена оценка непрямого ущерба – потерь, вызванных временной и постоянной нетрудоспособностью, а также смертью в трудоспособном возрасте. Рассчитаны показатели снижения ожидаемой продолжительности жизни и ожидаемой продолжительности здоровой жизни населения регионов, потери лет качественной жизни (QALY), вызванные каждым из рассматриваемых ЗНО.

Заключение. Сформированная система подходов (модель) для расчета бремени ЗНО позволяет прогнозировать эффекты от реализации мер, направленных на борьбу с онкологическими заболеваниями. Результаты данного проекта могут найти применение при разработке онкологических программ в регионах РФ.

Влияние противоопухолевой терапии на внеклеточный матрикс ткани головного мозга в модели рецидивирующей глиобластомы *in vivo*

М.А. Колпакова^{1,2}, А.Ю. Цидулко¹, А.С. Доценко³, О.Б. Шевелев³, Е.Л. Завьялов³, Э.В. Григорьева¹

Место работы: ¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск; ²ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск; ³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

e-mail: digfer97@gmail.com

Цель. Схема лечения глиобластомы включает использование темозоломида (ТМЗ), часто на фоне противоотечного препарата дексаметазона. Однако эти препараты не являются таргетными и оказывают воздействие, в том числе и на окружающую опухоль нормальную ткань мозга. Изменения в структуре нормальной ткани головного мозга, в частности его внеклеточного матрикса (ВКМ), могут приводить к формированию специфического микроокружения, способствующего пролиферации опухолевых клеток, и, следовательно, рецидиву заболевания.

Целью данной работы являлось изучение влияния темозоломида и дексаметазона на ВКМ нормальной ткани головного мозга в модели рецидивирующей опухоли *in vivo*.

Материалы и методы. Для формирования на модели рецидива глиобластомы самцам мышей линии SCID в течение 6 недель (3 курса по 5 дней с 9-дневными перерывами) вводили темозоломид (150 мг/м²) и/или дексаметазон (1 мг/кг), а затем производили инокуляцию клеток глиобластомы U87

в головной мозг. Развитие экспериментальных опухолей оценивали с использованием МРТ. Состояние ВКМ оценивали по уровню экспрессии протеогликанов (ПГ), являющихся одним из основных компонентов ВКМ в ткани мозга. Экспрессию ПГ определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты. Было показано, что темозоломид, дексаметазон и комбинация этих препаратов оказывают влияние на развитие экспериментальных глиобластом у мышей линии SCID. Размер опухоли у животных, получавших ТМЗ, дексаметазон или их комбинацию был выше в 5–7 раз по сравнению с контрольными животными.

Также было показано, что исследованные препараты оказывают значительное влияние на ВКМ головного мозга. В ткани головного мозга мышей, получавших ТМЗ, экспрессия декорина и бревикана была увеличена (в 1,5 и 4 раза соответственно) по сравнению с контрольными животными. Влияние дексаметазона зависело от экспрессии глюкокортикоидного рецептора (ГКР) в ткани головного мозга мышей. У животных с высокой экспрессией ГКР под воздействием как дексаметазона, так и комбинации его с ТМЗ, экспрессия декорина, бревикана и нейрокана была значительно повышена (в 2, 6, 3 раз соответственно) по сравнению с животными из контрольной группы.

Заключение. Таким образом, применение темозоломида и дексаметазона приводит к нарушению экспрессии протеогликанов в нормальной ткани головного мозга, окружающей опухоль, что может оказывать негативное воздействие на структуру ее внеклеточного матрикса и создавать благоприятные условия для активной пролиферации опухолевых клеток и рецидива заболевания.