

ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

64	Меланома и опухоли кожи
65	Рак молочной железы
74	Рак легкого
77	Опухоли желудочно-кишечного тракта
84	Онкогинекология
89	Онкоурология
94	Онкохирургия
96	Нейроонкология
101	Опухоли головы и шеи
107	Онкогематология
108	Онкогенетика
109	Сопроводительная терапия
110	Экспериментальная онкология
118	Морфология опухолей
120	Детская онкология
120	Лучевая терапия
121	Эпидемиология
126	Другое

■ Меланома и опухоли кожи

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

Авторы: Г.Е. Тур, А.В. Прохоров, И.Н. Лабунец, Ю.С. Шумякова, В.Н. Сторчак

Место работы: Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Эл. почта: getur@tut.by

Цель: Изучить результаты лечения больных увеальной меланомой.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ историй болезни 138 пациентов, которым проводилось лечение за период 2000–2018 г. В связи с жалобами на ухудшение зрения, выпадение полей зрения, метаморфопсию пациентам выполнялась визометрия, диафаноскопия, гониоскопия, УЗИ глазного яблока, флуоресцентная ангиография, тонкоигольная аспирационная биопсия. Лечение проводилось в виде лазерной фотодеструкции ($n=5$), контактной лучевой терапии ($n=28$) и хирургической операции в объеме энуклеации глазного яблока ($n=105$) больным, у которых не было признаков отдаленных метастазов на момент установления диагноза. У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически. Выбор тактики лечения зависел от стадии заболевания и возраста пациента. Средний возраст составил $58,6 \pm 7,7$ (25–85) лет. Среди пациентов было 79 (57%) женщин и 59 мужчин.

Результаты: Согласно классификации по системе TNM в категории T1 диагноз был установлен у 5%, T2 — у 43%, T3 — у 45%, и T4 — у 7% пациентов, соответственно. У 2,2% пациентов увеальная меланома сочеталась с меланомой кожи. При применении лазерной фотодеструкции медиана выживаемости составила 74 месяца, контактной лучевой терапии — 143 месяца, хирургического метода — 189 месяцев. Прогрессирование опухолевого процесса проявлялось в виде метастазов в головной мозг у 24,3% пациентов, в печень — у 16,5%. В общей группе пациентов медиана безрецидивной выживаемости составила 204 месяца, однолетняя летальность — 3,6%, трехлетняя выживаемость — 84%, пятилетняя выживаемость — 70,3%.

Заключение: По данным нашего исследования наиболее часто диагноз был установлен во II–III стадии заболевания при наличии достаточно выраженных клинических проявлениях. Хирургический метод в объеме энуклеации глазного яблока является основным, применялся наиболее часто — у 76,1% пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для совершенствования методов ранней диагностики и разработки эффективных методов нехирургического, органосохраняющего лечения.

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ
И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
У БОЛЬНЫХ ПОДНОГТЕВОЙ МЕЛАНОМОЙ

Авторы: М.Ю. Мяснянкин¹, М.А. Емельянова², В.В. Анисимов³

Место работы: 1. Лечебно-диагностический центр «Медика», Санкт-Петербург; 2. ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва; 3. ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург

Эл. почта: oncologmisha@gmail.com

Цель: Изучение молекулярных, клинических и морфологических маркеров подногтевой меланомы (ПМ), позволяющих улучшить диагностику, лечение и прогноз заболевания.

Материалы и методы: В исследование включены данные патологоанатомического архива НИИ онкологии им. Петрова за период 1991–2019 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. Всем пациентам было проведено определение экспрессии PD-L1 в опухолевых (TC) и иммунных клетках (IC) с применением метода иммуногистохимического исследования (ИГХ) срезов парафиновых блоков, полученных под контролем патоморфолога с использованием моноклональных антител Anti-PD-L1 antibody SP263 (Ventana), 22C3 (Dako), SP142 (Ventana), BCDx1020 (Biokad).

Микросателлитная нестабильность (MSI) определялась с помощью ИГХ экспрессии MSH6, PMS2. Определение опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) проведено маркерами локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелпер CD4, Т-киллер CD8). 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 акраль-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 экзоне, а при меланоме кожи в 3 экзоне ($P = 0,04$). Во всех исследованных случаях не наблюдались микросателлитная нестабильность (MSI) и дефицит MMR. Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), отвечающих за формирование адаптивного иммунного ответа при ПМ выявлен в 60% случаев $\geq 5\%$. В 68% случаев выявлена позитивная экспрессия PD-L1 в опухолевых и/или иммунных клетках $\geq 1\%$ клеток. Показатель 5-летней общей выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47% (безрецидивной выживаемости — 40%).

Заключение: 1. Высокие уровни экспрессии PD-L1, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), мутационная нагрузка опухоли, низкий процент терапевтических драйверных мутаций являются предикторами ответа на ингибиторы «контрольных точек». 2. Факторами прогноза заболевания являются возраст пациента, уровень инвазии по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги. 3. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи ($p = 0,0001$).

■ Рак молочной железы

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПЦИДИНА 25, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИХ РОЛЬ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы: В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, М. Н. Хагажеева, Г. Н. Зубрихина, Ю. А. Нестерова, Т. В. Давыдова, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, И. Б. Кононенко, А. В. Снеговой

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

Эл. почта: bld51@list.ru

Цель работы: Комплексное исследование метаболизма железа на основе современных методов феррокинетики для прогнозирования развития анемического синдрома (АС), раннего его выявления и адекватной коррекции АС у онкологических больных до неоадъювантной химиотерапии.

Материалы и методы: Исследование гепцидина 25 (ГП-25), интерлейкина-6 (ИЛ-6) проведено у 22 пациенток РМЖ до неоадъювантной химиотерапии и у 27 здоровых женщин контрольной группы. Возраст больных от 31 до 89 ($61,5 \pm 5,7$) лет. II стадия выявлена у 7 чел., III — у 15 чел., из них IIIc — у 3 чел. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Определение ГП-25 выполнено с помощью ИФА, наборами Peninsula Laboratories International, Inc. (США). Определение ИЛ-6 проводили в сыворотке крови при использовании

тест-системы Elecsys IL-6 на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e601 (Roche). Уровни ферритина (ФР) и С-реактивного белка (СРБ) были получены иммунотурбидиметрическими методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем Tina-quant Ferritin Gen 4 и C-Reactive Protein Gen, соответственно.

Результаты: У 27,2% (6 чел.) онкологических больных РМЖ без АС диагностирован латентный дефицит железа (ФР < 20 нг/мл). У 31,8% (7 чел.) онкологических больных РМЖ выявлен АС. У пациенток РМЖ отмечалась значительная экспрессия белка ГП-25 (> 25 нг/мл), по сравнению с контролем ($4,3 \pm 0,7$) нг/мл. Показатели были высокими как у пациенток с АС, так и без него ($p < 0,01$). Латентный дефицит железа, АС, ЖДА и функциональный дефицит железа (ФДЖ) чаще выявлялись у пациенток с III стадией заболевания. Отмечено значительное различие по параметрам ГП-25 и ИЛ-6, показатели были выше у пациенток с III стадией ($p < 0,01$). Не выявлено тесной корреляционной связи между ИЛ-6, ГП-25 и другими острофазными белками (ФР, СРБ) на начальных этапах формирования АС, при латентном дефиците железа. Напротив, отмечалась положительная корреляционная связь у пациенток с ЖДА и ФДЖ между ИЛ-6 и всеми острофазными белками (ГП-25, ФР, СРБ).

Выводы: Небольшое число наблюдений не позволяют сделать однозначное заключение о роли экспрессии ГП-25, ИЛ-6 в развитии АС онкологических больных РМЖ и требует дальнейшего изучения.

УРОВЕНЬ ТИОЛОВ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Автор: А. В. Марковский

Место работы: Читинская государственная медицинская академия, Чита

Эл. почта: sorcerer-asy@mail.ru

Цель: Оценить уровень цистеина, глутатиона, цистеинил-глицина и глутамилцистеина в опухолевой ткани молочной железы у женщин с пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ).

Материалы и методы: В исследование вошли 60 больных с доброкачественными опухолями молочной железы (ДОМЖ) (фиброаденома, $45,5 \pm 10,4$ лет) и 122 пациентки с раком молочной железы (РМЖ, $53,3 \pm 7,6$ лет) с морфологически верифицированным диагнозом. Контрольную группу (КГ) составили 16 относительно здоровых неродственных женщин ($43,0 \pm 12,3$ лет), не имеющих на момент исследования онкологической патологии. Все обследованные — представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Определение тиолов в ткани молочной железы осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0 и Statistica

Рак молочной железы

6.0. При проведении описательной статистики вычисляли медиану и процентиля (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна–Уитни. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: У больных с ДОМЖ концентрация общей и восстановленной фракции цистеина и глутатиона в опухолевой ткани молочной железы (МЖ), в 2–9 раз превосходит значения КГ ($p < 0,05$), с максимальными различиями в случае с общим глутатионом — 12,7 [4,3;33,7] нмоль/мг. Среди аминотиолов окисленной формы, повышенный уровень в сравнении с КГ, наблюдался у цистеинилглицина и глутатиона в 3 и 15 раз, соответственно ($p < 0,05$). В группе больных РМЖ, в сравнении с контролем, наблюдалось повышение уровня глутатиона (общего в 16,5, восстановленного в 2,7 и окисленного в 50 раз) ($p < 0,05$) и общего глутамилцистеина в 1,6 раз. При сравнении между подгруппами больных с ПЗМЖ отмечено, что значения концентрации общего и восстановленного цистеина и цистеинилглицина в опухолевой ткани МЖ в группе с ДОМЖ в 2,5–3 раза превосходят значения при РМЖ ($p < 0,05$), где выявлялась явная тенденция к нарастанию окисленного глутатиона от 0,4 в контроле до 20 нмоль/мг у больных РМЖ ($p < 0,05$), а также наименьшая величина тиол-дисульфидного коэффициента (соотношение восстановленного/окисленного глутатиона), равная 0,01 в сравнении с контролем (1,75 ус. ед.) и при ДОМЖ (0,34 ус. ед., $p = 0,001$).

Заключение: Таким образом, у больных ПЗМЖ относительно резидентов контрольной группы, при исследовании тиолов в опухолевой ткани молочной железы отмечался значительный дисбаланс в сторону увеличения концентрации всех форм глутатиона и глутамилцистеина: при этом, важно отметить у данных пациентов более высокий уровень окисленного глутатиона, который очень токсичен для биологических молекул, в то время как содержание восстановленного глутатиона значимых различий в данных группах не имело, но тенденция к его уменьшению с опухолевой прогрессией, наблюдалась.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ GATA3, FOXA1, ELF5 В ОПУХОЛИ — ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: Д. В. Васильченко^{1,2}, С. В. Вторушин^{1,2}, Н. В. Крахмаль¹, М. В. Завьялова^{1,2}

Место работы: 1. Сибирский государственный медицинский университет, Томск; 2. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Эл. почта: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Цель: Изучить клинко-морфологические параметры первичной опухоли и экспрессионные характеристики факторов транскрипции GATA3, FOXA1 и ELF5 при люминаль-

ном субтипе рака молочной железы (РМЖ), сопоставить полученные данные с показателями различных вариантов опухолевой прогрессии.

Материалы и методы: Группу исследования составили 101 пациентка с подтвержденным диагнозом РМЖ стадии заболевания T1–4N1–3M0. Пациентки проходили лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2015–2019 гг. Неоадъювантную терапию пациентки не получали, объём оперативного этапа во всех случаях соответствовал радикальной мастэктомии либо секторальной резекции молочной железы. В адъювантном режиме во всех случаях применялись тамоксифен и ингибиторы ароматазы, динамическое наблюдение осуществлялось в течение 5 лет. Средний возраст пациенток составил $54,9 \pm 10,4$ лет. В 68% случаев было отмечено состояние менопаузы. Определение молекулярно-биологического субтипа опухоли проводилось на основании иммуногистохимической оценки сорбиопсии ткани молочной железы (ER, PR, Ki-67, Her2/neu статус). Среди критериев включения в группу исследования были выделены люминальный РМЖ (люминальный А, В1, В2 субтипы) и отсутствие неоадъювантного лечения, критерием исключения явилась IV стадия заболевания. Морфологический этап осуществлялся по стандартной методике с оценкой первичной опухоли и удаленных аксиллярных лимфоузлов. Гистологический тип РМЖ диагностировали в соответствии с классификацией ВОЗ (2012), степень злокачественности карциномы определяли по Ноттингемской шкале (Bloom–Richardson–Elston grading). Иммуногистохимический этап исследования проводился по стандартным протоколам с применением антител к GATA3 (polyclonal rabbit antibody «Flarebio»; 1:200), FOXA1 (polyclonal rabbit antibody «Flarebio»; 1:100), ELF5 (polyclonal rabbit antibody «Flarebio»; 1:150). Положительный контроль — ткань молочной железы без патологии. Оценка препаратов включала следующие параметры: наличие экспрессии маркера (позитивная либо негативная), процент позитивно окрашенных опухолевых клеток (на 1000 клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$), характер распределения экспрессии анализируемых маркеров в опухоли (гомогенный или гетерогенный). В лимфатических узлах оценивали наличие фокусов метастатического поражения. На этапах динамического наблюдения проводилась оценка наличия местного рецидива, наличие и локализация отдаленных метастазов. Статистический анализ данных производился программой Statistica 10 с применением дисперсионного анализа и критерия χ^2 , непараметрического критерия U-критерий Манна–Уитни. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты: Проведенный на первом этапе анализ экспрессии изучаемых маркеров в зависимости от клинко-морфологических параметров (возраст пациенток, состояние менструальной функции, вариант люминального подтипа, стадия заболевания) показал, что частота позитивной экспрессии и процент экспрессии GATA3, FOXA1, ELF5 не имеют статистически значимых различий в зависимости от представленных выше характеристик. Частота позитивной экспрес-

сии маркера ELF5 в опухоли достоверно отличалась в зависимости от размера первичной опухоли. При негативной экспрессии данного маркера размер новообразования был значимо больше по сравнению со случаями, в которых отмечалась позитивная экспрессия ($2,45 \pm 0,9$ см и $1,8 \pm 0,8$ см, $F=5,2$ $p=0,02$ соответственно). Подобная закономерность была выявлена при оценке фактора FOXA1 ($2,43 \pm 1,08$ см и $1,9 \pm 0,8$ см, $F=3,7$; $p=0,05$ соответственно). В отношении маркера GATA3 описанной зависимости обнаружено не было ($1,8 \pm 0,8$ см и $1,9 \pm 0,8$, $F=0,08$; $p=0,76$ соответственно). При исследовании наличия взаимосвязи между процентом экспрессии маркеров GATA3, FOXA1, ELF5 и размером карциномы, статистически значимых данных получено не было. К наиболее значимым прогностическим критериям при РМЖ относится степень злокачественности карцином. Согласно полученным результатам экспрессия исследуемых транскрипционных факторов не имела статистически значимой связи с данным гистологическим параметром. Вторым этапом проводился анализ взаимосвязей между экспрессионными характеристиками изучаемых маркеров и частотой различных вариантов опухолевой прогрессии. Исследование частоты лимфогенного метастазирования у пациенток с люминальным РМЖ в исследуемой группе от особенностей экспрессии маркеров позволило определить наличие взаимосвязи с характером их экспрессии в опухоли. Было установлено, что гомогенный характер экспрессии факторов GATA3 и ELF5 в клетках карциномы отмечался чаще в группе пациенток с наличием метастазов в лимфатических узлах. Процент случаев с гетерогенным характером экспрессии маркера GATA3 при наличии метастазов в лимфоузлах был статистически значимо меньше в сравнении с аналогичным показателем гомогенного окрашивания клеток (17% и 42% соответственно; $\chi^2=5,8$; $p=0,01$). В отношении маркера ELF5 была обнаружена идентичная закономерность (18% и 42% соответственно; $\chi^2=4,0$; $p=0,04$). Анализ характера экспрессии фактора транскрипции FOXA1 с частотой лимфогенного метастазирования выявил тенденцию аналогичной направленности ($\chi^2=3,6$; $p=0,05$). Анализ первичной медицинской документации показал, что при динамическом наблюдении локальные рецидивы опухоли были зарегистрированы у 9 пациенток (8,9%), в 8 (88,9%) случаях — в области послеоперационного рубца, в 1 (11,9%) случае — в оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющей операции. Оценка зависимости экспрессии маркеров GATA3, FOXA1, ELF5 в опухоли не выявила существенно значимых закономерностей с частотой развития локальных рецидивов в данной группе. Возникновение отдаленных метастазов было подтверждено в 15 случаях ($n=101$), что составило 14,8%. Пациентки были разделены на группы в зависимости от локализации метастатических очагов с определением срока их возникновения. Изолированные метастазы в кости были обнаружены в 9 (60%; $n=15$) случаях, в 6 (40%) случаях отмечено множественное опухолевое поражение костей и висцеральных органов. Исследование экспрессии FOXA1 и ELF5 в клетках опухоли показало, что при разви-

тии отдаленных метастазов процент экспрессии указанных факторов был достоверно ниже в сравнении с теми случаями, в которых признаки прогрессии болезни отсутствовали (Ме Q1÷Q3. 70 (42÷76) $p=0,000015$ и 76 (65÷100), $p=0,000002$ соответственно). Гетерогенный характер экспрессии маркеров FOXA1 и ELF5 в опухоли обнаруживался значимо чаще у пациенток с гематогенными метастазами в кости и висцеральные органы ($\chi^2=6,42$, $p=0,01$ и $\chi^2=14,46$, $p=0,0001$ соответственно). Экспрессия маркера GATA3 не была ассоциирована с особенностями гематогенной диссеминации.

Заключение: Результаты исследования отчетливо показывают значимость факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 в отношении оценки риска развития разных вариантов опухолевой прогрессии у пациенток с люминальным субтипом РМЖ и, соответственно, могут быть представлены в качестве прогностических маркеров. Анализ экспрессионных характеристик изучаемых транскрипционных факторов может выполняться на дооперационном этапе при проведении стандартного иммуноморфологического исследования, что позволит учитывать их значение при планировании тактики ведения и прогнозировании течения заболевания.

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАСТНОЙ ДВУЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ МАММОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МУЛЬТИЦЕНТРИЧНОГО И БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Авторы: В.В. Диденко, И.В. Смирнов

Место работы: ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Эл. почта: didenko.vero4ka@yandex.ru

Цель: Определить эффективность контрастной маммографии в диагностике мультицентричных форм рака молочных желез, при выборе оптимальной лечебной тактики на этапе предоперационного планирования.

Материалы и методы: За период с 11.2018 по 02.2019 гг., в рамках предоперационного планирования, для проведения органосохраняющего лечения было обследовано 42 женщины в возрасте от 25 до 70 лет с верифицированным впервые выявленным односторонним раком молочной железы. Всем пациенткам была проведена контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (CESM). Анализ изображений контрастной маммографии проводили, независимо друг от друга, два врача рентгенолога, имеющие опыт работы с контрастной маммографией более двух лет. Все выявленные дополнительные патологические находки были верифицированы при помощи Core-биопсии

Рак молочной железы

под рентгенологическим либо ультразвуковым контролем, с последующим гистологическим и ИГХ исследованием. В дальнейшем все выявленные изменения были сопоставлены с результатами патоморфологического исследования операционного материала. Исследование проводилось на цифровом маммографическом аппарате Senographe Essential с использованием специального программного обеспечения Senobright, GE Healthcare.

Результаты: По данным контрастной маммографии среди 42 пациенток у 19 человек (45% случаев) было выявлено подозрение на мультицентричное поражение молочных желез, у 23 человек (55% случаев) был подтвержден только одиночный опухолевый узел, у 6 человек (14% случаев) было выявлено билатеральное поражение молочных желез. Чувствительность метода составила 100%, специфичность — 88%, PPV — 86%, NPV — 100%, точность метода — 93%. К истинно положительным результатам были также отнесены выявленные в 7% случаев (3 человека) низкодифференцированные атипические протоковые гиперплазии (ADH), так как данные изменения влияют на объем планируемого оперативного вмешательства.

Заключение: Таким образом, контрастная маммография (CESM) является эффективным методом с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, а также с отсутствием ложно отрицательных результатов в диагностике множественного поражения молочных желез. Применение CESM позволит снизить количество рецидивов за счет уточнения критериев для органосохраняющих операций на этапе предоперационного планирования.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА В ТКАНЯХ ОПУХОЛЕВОГО ОКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: Е.А. Кудинова, М.В. Захаренко, Т.М. Кулинич, В.К. Боженко

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Эл. почта: dockudinova@mail.ru

Цель: Анализ экспрессии молекулярно-биологических маркеров иммунного ответа при раке и фиброаденома молочной железы в тканях опухоли и морфологически неизмененных тканях опухолевого окружения.

Материалы и методы: Анализ выполнен с помощью метода ПЦР-РВ (наборы реагентов и оборудование «ДНК Технология», Россия) и включал определение относительного уровня экспрессии генов CD68, CD56, CD69, CD45, являющихся маркерами активности иммунокомпетентных клеток. Всего было проанализировано 359 образцов тканей МЖ, из которых 146 — ткань РМЖ; 162 — морфологически неизменная ткань МЖ, полученная в ходе оперативного вмешательства при РМЖ (МНТ-РМЖ); 11 — ткань фиброаденомы молочной железы

(ФА); 40 — морфологически неизменная ткань МЖ, полученная в ходе оперативного вмешательства при ФА (МНТ-ФА).

Результаты: Исследуемые гены являются маркерами активности разных иммунокомпетентных клеток, так CD45 — общий лейкоцитарный антиген, CD68 используется в качестве маркера моноцитов и макрофагов, CD56 — маркер NK-клеток, CD69 является самым ранним маркером активации и пролиферации лимфоцитов, сочетанный анализ данных показателей позволяет оценить состояние разных звеньев клеточного иммунитета. Уровень экспрессии всех исследуемых маркеров был наиболее высоким в группе МНТ-РМЖ, что, возможно, указывает на активацию местного иммунитета при РМЖ. При сравнении групп образцов тканей обнаружены достоверные отличия ($p < 0,02$) в уровне экспрессии CD68, CD56 в CD45 между РМЖ и МНТ-РМЖ, а также достоверные отличия этих маркеров между группами МНТ-РМЖ и МНТ-ФА. При сравнении групп по t -критерию Стьюдента показано, все исследуемые маркеры (CD45, CD68, CD56, CD69) достоверно ($p < 0,02$) отличаются в группах МНТ-РМЖ/МНТ-ФА и РМЖ/МНТ-РМЖ, однако, достоверных отличий при сравнении групп РМЖ/ФА и ФА/МНТ-ФА получено не было. Т. о. показано, что в тканях, окружающих злокачественную опухоль, происходит активация разных звеньев клеточного иммунитета и данный эффект отсутствует при доброкачественных новообразованиях молочной железы.

Заключение: Дальнейшее исследование местного иммунного ответа при РМЖ имеет большое значение не только для понимания фундаментальных механизмов канцерогенеза, но и для определения стратегии лечения с учетом иммунологических особенностей болезни, а также для поиска вариантов иммунотерапии опухолей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 75 ЛЕТ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: В.А. Макаров, М.В. Банников, Э.К. Возный, Д.И. Гриднев, Д.Ф. Исламова, А.Ю. Попов

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Эл. почта: drmakarov@list.ru

Цель: Изучить эффективность применения фулвестранта в неоадьювантной эндокринной терапии у больных старше 75 лет с местнораспространенным раком молочной железы.

Материалы и методы: С 2015 года в анализ включены 28 пациентов с местнораспространенным, гормональным (I) раком молочной железы, получивших фулвестрант в неоадьювантном режиме. Средний возраст составил

79,9 года, с более чем тремя сопутствующими заболеваниями, ECOG 1–2. Терапия не была прервана ни у одного из пациентов из-за непереносимости фулвестранта или декомпенсации общего состояния из-за сопутствующих заболеваний. Предоперационный период составил 6 месяцев, за это время больные получили 8 инъекций Фулвестранта по 500 мг. Далее проведен хирургический этап лечения. 2 пациента прервали терапию из-за прогрессирования заболевания, 3 пациента отказались от хирургического лечения, 4 пациента не были прооперированы. Прооперировано было 19 пациентов. Лекарственный патоморфоз 4 степени был у одного пациента, 3 степени — у двух, 2 степени — у 13, 1 степени — у трех. Все прооперированные пациенты живы и продолжают наблюдение. Режим лечения: 1–15–28 день, а затем каждые 28 дней. Клинический контроль каждые 3 месяца. Хирургическое лечение проводили через 3–4 недели после последнего введения препарата.

Результаты: 2 пациента прервали терапию из-за прогрессирования заболевания: один после 4 введения Фулвестранта, второй после 3 введения и были переведены на ингибиторы ароматазы. 3 пациента отказались от хирургического лечения и продолжил приём анастрозола. 4 пациента не оперировали из-за сопутствующей патологии, а затем продолжили эндокринотерапию. Было прооперировано 19 пациентов. Из них патоморфоз в опухоли и лимфатических узлах составил 4 степени у одного пациента, 3 степени — у двух пациентов, 2 степени — у 13 пациентов, 1 степени — у трех пациентов. В дальнейшем эндокринотерапия продолжалась по выбору врача. Все прооперированные пациенты живы и продолжают наблюдение с августа 2016 года по настоящее время. 8 пациентов получили интраоперационную лучевую терапию, 11 нет.

Заключение: Фулвестрант 500 мг снижает среднее значение Ki-67, а также снижает уровень экспрессии ER и PgR. Фулвестрант хорошо переносился без значительных побочных эффектов. Фулвестрант в неoadъювантном режиме у пожилых пациентов с местнораспространенным раком молочной железы, с сопутствующими заболеваниями, по нашему мнению, применялся на небольшом количестве пациентов, что требует дальнейшего продолжения исследования и увеличения количества пациентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА РЕЦЕПТОРОВ TIM -3 И PD -1 НА ПОВЕРХНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: М.С. Кузнецова^{1,2}, Ю.Н. Хантакова¹, В.П. Терещенко^{1,2}, А.А. Христин^{1,3}, Ю.А. Шевченко^{1,2}, С.В. Сенников^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск; 2. Новосибирский государственный университет,

Новосибирск; 3. ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск

Эл. почта: aalex.khristin@gmail.com

Цель: Злокачественная опухоль привлекает в свое микроокружение и способствует активации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток с иммуносупрессивным фенотипом. Опухолевые клетки экспрессируют множество мембрано-связанных и растворимых молекул, которые изменяют функциональное состояние инфильтрирующих иммунных клеток, в результате чего они начинают действовать в качестве поддерживающих опухоль клеток. Определение количества молекул PD -1 и TIM -3 поможет определить пороговый уровень истощения функциональных свойств клеток и нарушения цитотоксических функций у пациентов, больных раком молочной железы.

Материалы и методы: В качестве объекта исследования использовалась венозная кровь 20 пациенток с первичным РМЖ, а также условно-здоровых женщин без клинически и инструментально диагностированной патологии молочных желез (15 человек) после подписания информированного согласия. Забор крови проводился в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Венозную кровь у пациенток с первично выявленным РМЖ (T1–3N0–2M0) забирали перед операцией (радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы). Образец периферической крови делили на две части: для тестирования цитотоксической активности и для определения фенотипических характеристик и количества рецепторов на поверхности клеток. Оценка фенотипических характеристик проводилась методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител: CD3, CD4, CD8, TIM -3, PD -1. Для оценки цитотоксической активности МНК против опухолевой линии ZR -75-1 использовали не-радиоактивный цитотоксический тест CytoTox96 (Promega, США). Оценка фенотипических характеристик проводилась методом многоцветной проточной цитометрии. Определение абсолютного количества поверхностных рецепторов на клетках проводилось с использованием калибровочных бус QuantiBRITE PE (BD Biosciences). Определение абсолютного количества клеток проводилось с использованием с использованием бус Precision Count Beads (Biolegend). Для расчета корреляционных взаимосвязей использовался коэффициент Спирмена и коэффициент r . Наличие связи между величинами считалось достоверным при $p < 0,05$, что соответствовало коэффициенту Спирмена от 0,4 до 1 (умеренная и высокая теснота связи).

Результаты: При определении абсолютного количества клеток показаны достоверные различия между абсолютным количеством PD-1-позитивных CD4 и CD8 Т-клеток у здоровых доноров и больных РМЖ. Для TIM -3 достоверные различия по абсолютному количеству клеток показаны только для CD8-позитивных клеток. Для оценки распределения молекул PD-1 и TIM-3 на поверхности CD4 и CD8 Т-клеток мы вычислили параметр количество молекул/клетку. Для PD-1-позитивных клеток оказалось, что количество

Рак молочной железы

молекул/клетку у больных РМЖ достоверно ниже, чем у здоровых доноров, а для TIM-3 такая закономерность наблюдается только для TIM-3-позитивных CD8 T-клеток. Цитотоксическая активность у здоровых доноров достоверно выше по сравнению с больных РМЖ. Показано отсутствие корреляционных связей между цитотоксической активностью и различными параметрами субпопуляций PD-1- и TIM-3-позитивных CD4 и CD8 T-клеток. При этом у больных РМЖ цитотоксическая активность коррелирует с относительным количеством PD-1- и TIM-3-позитивных CD4 и CD8 T-клеток, абсолютным количеством TIM-3-позитивных CD4 и CD8 T-клеток, PD-1-позитивных CD8 T-клеток, и количеством молекул на клетку для TIM-3-позитивных CD8 T-клеток и PD-1-позитивных CD4 T-клеток.

Заключение: Таким образом, на текущем этапе показано, что у пациентов, больных раком молочной железы наблюдаются достоверные различия по абсолютному количеству клеток, несущих иммунорегуляторные молекулы PD-1- и TIM-3 и по распределению этих молекул на поверхности клеток, а именно наблюдается повышенное количество клеток с меньшим числом молекул. У больных РМЖ отмечается снижение цитотоксической активности против опухолевых клеток, что коррелирует с количеством PD-1- и TIM-3-позитивных клеток и распределением этих молекул на поверхности клеток.

Работа поддержана Грантом Президента. Соглашение № 075-15-2019-281.

МЕТАХРОННЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы: Т.П. Чуприк–Малиновская, Н.Н. Виноградова, Д.Б. Денисов, С.Н. Заев

Место работы: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва
Эл. почта: tp@ccchp.ru

Цель: Оценить частоту развития метастатических опухолей после комплексной терапии рака молочной железы.

Материалы и методы: Проведен анализ данных наблюдений Канцер-регистра Управления делами Президента РФ за больными со злокачественными новообразованиями за период 1980–2018 гг. Общее число онкологических больных, состоящих на учете в указанный период в системе поликлиник и стационаров, подведомственных Управлению делами Президента РФ, составило 14 719. В регистр внесены данные о 3621 больной раком молочной железы, которым проводились различные варианты комплексного лечения.

Результаты: За период наблюдения метастатические злокачественные новообразования возникли у 1765 из 14719 больных (11,9%), среди них рак кожи — 30%, рак молочной железы — 20%, рак женских половых органов — 8,8%, лимфомы — 5,6%. Среди 3625 больных с излеченным раком молочной железы вторые опухоли наблюдались у 526 больных (14,5%).

Основные локализации: рак молочной железы — 30%, рак кожи — 19%, рак женских половых органов — 12%, лимфомы — 6%. В группе из 1736 больных раком молочной железы, получавших лучевую терапию в составе комплексного лечения, вторые опухоли развились у 274 (15,7%). Среди них: рак молочной железы — 29%, рак кожи — 21%, рак женских половых органов — 11%, лимфомы — 6,5%. При анализе группы больных раком молочной железы (1885 пациентов), которым проведена операция в самостоятельном варианте, или в сочетании с химиотерапией, без облучения, метастатические опухоли развились у 252 больных (13,3%). Также отмечается высокая частота рака молочной железы — 32,5%, рака кожи — 29%, рака женских половых органов — 16,6%, лимфомы наблюдались у 5,5% пациенток.

В период наблюдения до 5 лет вторые опухоли отмечены у 34,6% больных, при этом в группе с лучевой терапией — 31,7%, без лучевой терапии — 37,7%. Различия статистически не значимы ($p > 0,05$). При наблюдении от 6 до 10 лет различия нивелировались и составили 27,7% — среди всех пациентов, 27,3% — в группе с облучением и 28,1% — без лучевой терапии. Эта же тенденция сохраняется и в более отдаленный период (более 15 лет): 21,2% — среди всех пациентов, 22,9% — с облучением и 19,4% — без облучения ($p > 0,05$).

Заключение: У больных РМЖ после комплексного лечения метастатические опухоли развиваются у 14,5% пациентов, наиболее частыми локализациями являются рак молочной железы — 30%, рак кожи — 19%, рак женских половых органов — 12%, лимфомы — 6%. Проведение лучевой терапии в составе комплексного лечения не увеличивает частоту вторичных опухолей, составляя 15,7% против 13,3% в группе без облучения. Наибольшая частота случаев повторных опухолей наблюдается в первые пять лет (34,6%). При улучшении результатов лечения и ожидаемом росте продолжительности жизни профилактика метастатических злокачественных опухолей требует повышенного внимания, поскольку онкологические больные относятся к группе риска на протяжении всей жизни.

АНАЛИЗ КОДИРУЮЩИХ ОБЛАСТЕЙ ГЕНА BRCA1 У ПАЦИЕНТОВ С ЛЮМИНАЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЛЕЧЕННЫХ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ

Авторы: М.М. Цыганов, А.М. Певзнер, М.К. Ибрагимова, Е.Ю. Гарбуков, Д.С. Долгашева, Н.В. Литвяков

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Эл. почта: TsyganovMM@yandex.ru

Цель: Более 25 лет назад было показано, что герминальная мутация BRCA1 5382insC в 20 экзоне сопряжена с высоким риском развития рака молочной железы (РМЖ) и рака яичника. Пациенты, имеющие данную мутацию, облада-

ют высокой чувствительностью к препаратам платины. В предыдущих наших исследованиях было установлено, что дефицит гена BRCA1 (не обусловленного герминальной мутацией), а именно низкая экспрессия, наличие потери гетерозиготности или делеции, связан с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания. В частности, было показано, что при делеции BRCA1 пациенты особенно чувствительны к препаратам платины. Таким образом, целью данного исследования явился анализ мутации генов BRCA1/2 у больных РМЖ до и после неоадъювантной химиотерапии препаратами платины, оценка связи с прогнозом заболевания и эффектом химиотерапии.

Материалы и методы: В исследование было включено 14 больных с люминальным В РМЖ IIA–IIIB стадии. Все больные получали 6 курсов неоадъювантной химиотерапии по схеме CP (циклофосфан/цисплатин). Материалом для исследования служили биопсийные и операционные опухолевые образцы. Секвенирование NGS проводилось на приборе MiSeq Sequencing System (Illumina, USA). Подготовка библиотек опухолевой ДНК и ДНК крови пациента (в качестве контроля герминальных мутаций) производилась при помощи набора Human BRCA1 and BRCA2 Panel; GeneRead QIAact BRCA1/2 Panel (Qiagen, Germany). Статистическая обработка данных проводилась при помощи биоинформатических методов анализа данных NGS.

Результаты: Был проанализирован опухолевый материал до и после лечения от 14 пациентов на наличие различных соматических мутаций генов BRCA1/2. Сравнение с ДНК из крови здорового человека показало отсутствие герминальных мутаций во всех образцах. В гене BRCA1 было обнаружено 19 мутаций, охватывающие с 3 по 22 экзоны и в основном сосредоточенные в 12 и 13 экзонах. 9 делеций и 6 инсерций frameshift, и 4 инсерции nonframeshift. При исследовании гена BRCA2 выявлено 28 мутаций, 16 делеций и 8 инсерций frameshift, 1 делеция и 4 инсерции nonframeshift. Ранее была описана лишь одна мутация. По всем мутациям преобладал гетерозиготный генотип. На данный момент клиническая значимость мутаций остается не выявленной. Далее было выделено три группы пациентов в зависимости от ответа опухоли на проводимую неоадъювантную химиотерапию (НХТ): с полной регрессией опухоли, частичной и стабилизацией заболевания. В первой группе в опухолевом материале до лечения была отмечена самая высокая частота мутаций гена BRCA1 (16/19 зарегистрированных мутаций). У всех пациентов до лечения были отмечены фазированные инсерции с. 2471_2472insCCCCAA и с. 2470_2471insGGGACTAAGATCGGAA, а также делеция с. 62delT, входящие в рамку считывания. В процессе НХТ произошла почти полная элиминация мутаций в BRCA1. В гене BRCA2 до и после была зарегистрирована лишь одна миссенс мутация с. 3824T>C. Во второй группе число мутаций в гене BRCA1 упало на 55% (с 9 до 5 мутаций), количество мутаций в BRCA2 было значительно выше, чем в первой группе и не изменилось после проведения терапии (11 мутаций). В третьей группе больных частота нарушений в обоих генах выросла.

Заключение: Таким образом, было обнаружено 18 неопи- санных ранее мутаций в гене BRCA1, а также 28 в BRCA2. Клиническая значимость остается не выявленной. У пациентов с полной регрессией опухоли наблюдалось резкое снижение мутаций в BRCA1, а также незначительное количество изменение в гене BRCA2 в сравнение с другими группами пациентов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-75-00027.

ОБЪЕМЫ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Авторы: Н. С. Романенков², А. Г. Курчиков¹, К. Н. Мовчан^{1,2},
А. В. Жарков¹, Б. С. Артюшин¹, О. И. Яковенко², Р. М. Гедгафтов²,
К. И. Русакевич¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Эл. почта: nickrom@inbox.ru

Цель: Оценить базисные параметры оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВтВМП) жителям Санкт-Петербурга в случаях злокачественных новообразований (ЗНО) молочных желез (МолЖ).

Материалы и методы: По базам данных Санкт-Петербургского медицинского информационно-аналитического центра отобраны сведения о женщинах, больных раком молочных желез (РМолЖ), которым обследование и лечение осуществлено в 2014–2019 гг. в формате оказания ВтВМП. Всего проанализированы данные о 7 353 наблюдениях предоставления ВтВМП этому контингенту пациенток. Статистическая обработка полученных результатов проведена посредством программ Statistica 12, Microsoft Excel. Различия в группах исследования считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: В 2014–2019 гг. удельный вес случаев оказания жителям Санкт-Петербурга ВтВМП за счет субвенций из фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) по поводу РМолЖ не превышал 8,7% (3 212 из 36 931) от численности клинических наблюдений предоставления квот, выделяемых для лечения больных ЗНО. Аналогичный параметр при ВтВМП за счет субсидий из федерального бюджета (ФБ) зарегистрирован на уровне 8,2% — 4 141 из 50 606 ($p > 0,05$). Всего за анализируемый период на оказание ВтВМП больным РМолЖ предоставлено 7 353 квоты. В 2014–2019 гг. в Санкт-Петербурге количество случаев оказания ВтВМП ОМС больным ЗНО МолЖ возросло в 19,3 раз с 60 до 1 157 клинических наблюдений, а ВтВМП ФБ увеличилось на 60% с 491 до 789 случаев в 2014 и 2019 гг. Суммарное количество хирургических

Рак молочной железы

вмешательств, выполненных больным РМолЖ при оказании им ВтВМП ОМС в 2014–2019 гг., на 53 % превышает таковые при предоставлении ВтВМП ФБ, составляя 3 119 и 2 039 клинических наблюдений, соответственно.

Заключение: Анализ основных параметров оказания МП больным РМолЖ, позволяет считать, что в Санкт-Петербурге ВтВМП — неотъемлемая часть обследования и лечения пациенток с ЗНО МолЖ. Значительные потребности в осуществлении ВтВМП больным РМолЖ сохраняются. Объемы оказания ВтВМП больным злокачественными неоплазиями МолЖ ежегодно увеличиваются, тем не менее отмечается и количественная ограниченность квот.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКЦИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУБМУСКУЛЯРНОМ И ПОДКОЖНОМ ВАРИАНТЕ УСТАНОВКИ ЭНДОПРОТЕЗОВ

Авторы: И.В. Овчинникова, А.М. Гимранов, Г.Р. Тазиева

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Цель: Анализ частоты послеоперационных осложнений при реконструкции молочной железы с использованием экспандеров и имплантатов, установленных субмускулярно и подкожно, для определения оптимального варианта установки эндопротезов.

Материалы и методы: Работа основана на наблюдении за 315 пациентками с РМЖ, которым была выполнена мастэктомия и реконструкция молочной железы экспандерами и имплантатами в отделении маммологии ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ г. Казани в 2016–2020 гг. Среди них мы выделили 3 основные группы. Первая группа — пациентки с одномоментной реконструкцией имплантатом. Вторая группа — пациентки с одномоментной реконструкцией экспандером, с последующей заменой на имплантат (двухэтапная методика). Третья группа — это пациентки с отсроченной одномоментной реконструкцией экспандером, с последующей заменой на имплантат. В каждой группе выделены 2 подгруппы — субмускулярная и подкожная установка эндопротезов.

Результаты: Количество гематом в послеоперационном периоде было максимальным в 1 группе (6,6% при субмускулярной установке, 4,6% при подкожной). Серомы наблюдались в 1 (25% при субмускулярной установке и 21% при подкожной) и 2 группах (19,5% при субмускулярной и 19% при подкожной установке). Воспалительные явления также чаще наблюдались в 1 (8,3% при субмускулярной установке и 4,6% при подкожной) и 2 группах (9,7% при субмускулярной установке и 4,7% при подкожной), но при субмускулярной установке значительно чаще, чем при подкожной. Количество экстраузис экспандеров и имплантатов было больше при одномоментных реконструкциях, особенно в подгруппе с субмускулярной установкой (в 1ой группе:

10% при субмускулярной, 6,2% при подкожной установке, во 2 группе: 7,3% и 4,7% и в 3 группе: 3,3% и 0% соответственно). Количество фиброзных контрактур было несколько выше при субмускулярной установке имплантатов, особенно при отсроченной реконструкции (в 1 группе: 28,3% при субмускулярной, 14% при подкожной установке, во 2 группе: 23,1% и 9,5%, в 3 группе: 33% и 5,2% соответственно).

Заключение: Подкожная установка экспандеров и имплантатов при одномоментной и отсроченной реконструкциях молочной железы не лишена осложнений. Однако их количество либо не превышает, либо значительно меньше, чем количество подобных осложнений при субмускулярной установке. По нашему мнению, подкожная установка экспандеров и имплантатов является предпочтительной.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР» МИНЗДРАВА ЧУВАШИИ

Авторы: С.А. Агафонкин^{1,2}, В.А. Поляков¹, П.Ф. Герасимов¹, Н.В. Федорова²

Место работы: 1. АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары; 2. ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

Эл. почта: fedorovanv95@mail.ru

Цель: Анализ результатов использования технологии биопсии сторожевого лимфатического узла в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии за 2018–2020 г.

Материалы и методы: 140 пациенткам республиканского онкологического диспансера Чувашской Республики выполнено хирургическое вмешательство по поводу рака молочной железы с клинической стадией T1–2N0M0 с использованием технологии биопсии сторожевого лимфатического узла. Определение сторожевого лимфатического узла выполнялось с использованием зарегистрированных в Российской Федерации радиофармпрепаратов. Визуализация сигнального лимфоузла осуществлялась методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией. Во время операции поиск сторожевого лимфатического узла осуществлялся с помощью гамма-детектора. Оценивалось количество обнаруженных сторожевых лимфатических узлов. Выполнялось плановое морфологическое исследование удаленных сторожевых лимфатических узлов. При обнаружении метастазов в сторожевые лимфоузлы выполнялась аксиллярная лимфодиссекция.

Результаты: Лимфатические узлы, накапливающие радиофармпрепарат, найдены у 133 (95%) пациенток. У 7 пациенток (5%) сторожевые лимфатические узлы обнаружены

не были — выполнена аксиллярная лимфаденэктомия. При лимфосцинтиграфии определялось от 1 до 8 лимфатических узлов, среднее количество — 3. Во время операции было выявлено от 1 до 13 лимфатических узлов, накапливающих радиофармпрепарат. Среднее количество сторожевых лимфатических узлов, обнаруженных во время операции составило 5,3. У 20 пациенток диагностировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (15%) и выполнена аксиллярная лимфаденэктомия, после которой у 7 (35%) пациенток выявлено метастатическое поражение несторожевых подмышечных лимфоузлов. **Заключение:** Технология биопсии сторожевого лимфатического узла, применяемая в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии обеспечивает сопоставимую с литературными данными информативность в диагностике метастазов в регионарные лимфатические узлы при раке молочной железы и может эффективно использоваться в рутинной клинической практике.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЕНОЗНОГО СТАЗА ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ DIEAP-ЛОСКУТОМ ПУТЕМ НАЛОЖЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО АНАСТОМОЗА С ПОВЕРХНОСТНОЙ НИЖНЕЙ ЭПИГАСТРАЛЬНОЙ ВЕНОЙ ЛОСКУТА

Авторы: И.В. Овчинников, А.М. Гимранов, М.А. Бусыгин

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань

Эл. почта: www.irina.o@mail.ru

Цель: Наиболее частым осложнением при реконструкции молочной железы DIEAP-лоскутом является венозный стаз. Одним из методов решения этой проблемы считается наложение дополнительного венозного анастомоза с поверхностной нижней эпигастральной веной лоскута. Целью данного исследования является выявление факторов, которые бы указывали на необходимость обязательного наложения дополнительного венозного анастомоза.

Материалы и методы: Работа основана на наблюдении за 112 пациентками с РМЖ, которым была выполнена реконструкция молочной железы DIEAP-лоскутом в отделении маммологии ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ г. Казани в 2016–2020 гг. Дополнительные венозные анастомозы с поверхностной нижней эпигастральной веной лоскута накладывались у 19 пациенток, у всех из них проводился забор лоскута на 1 питающей ножке и использовалась контрлатеральная поверхностная нижняя эпигастральная вена. Пациентки поделены на 3 группы. Первая группа — пациентки с большим объемом молочных желез (и соответственно большим объемом лоскута) — 15 случаев. Была также выделена контрольная группа — пациентки с большим объемом молочных желез, у которых DIEAP-лоскут забирался на 1 сосудистой ножке без

наложения дополнительного венозного анастомоза — 25 случаев. Вторая группа — пациентки после ниже-срединной лапаротомии, у которых при заборе лоскута на 1 сосудистой ножке отмечался венозный стаз в контрлатеральной половине лоскута — 2 случая. Третья группа — пациентки без лапаротомий в анамнезе, у которых при заборе лоскута отмечался тотальный венозный стаз (случаи истинного доминирования поверхностной венозной сети) — 2 случая.

Результаты: В первой контрольной группах пациенток интраоперационно венозного стоаза лоскута не наблюдалось до и после наложения дополнительного венозного анастомоза. В послеоперационном периоде отмечался 1 случай (6,6%) краевого некроза лоскута, а в контрольной группе — 2 случая (8%) краевого некроза лоскута. Полных некрозов лоскутов не было. Таким образом наложение дополнительного венозного анастомоза значительно не повлияло на результаты операций в 1 группе. Во второй и третьей группах некрозов лоскутов не наблюдалось. Но интраоперационно в этих группах до наложения дополнительного венозного анастомоза отмечался выраженный венозный стаз, который проходил после наложения дополнительного венозного анастомоза.

Заключение: В нашем исследовании абсолютная необходимость в наложении дополнительного венозного анастомоза наблюдалась у 4 пациенток (3,5% случаев) при абсолютно доминировании поверхностной венозной сети (2 случая) и у пациенток после ниже-срединной лапаротомии и нарушении венозного оттока в контрлатеральной половине лоскута (2 случая). В других случаях статистически выявить необходимость дополнительного венозного анастомоза не удалось, поэтому при переносе лоскутов больших объемов на 1 питающей ножке наложение дополнительного венозного анастомоза можно назвать желательным, но не обязательным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПОДКОЖНОЙ МАСТЭКТОМИИ С БИОПСИЕЙ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ПРЕПЕКТОРАЛЬНОЙ УСТАНОВКИ ПОЛИУРЕТАНОВОГО ЭНДОПРОТЕЗА

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

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

Эл. почта: m9277477577@mail.ru

Цель: Оценить ближайшие результаты хирургического лечения больных с диагнозом рак молочной железы при выполнении подкожной мастэктомии с биопсией сигнального лимфатического узла при препекторальной установке полиуретанового эндопротеза.

Материалы и методы: В 2020 г. в отделении общей онкологии ГУЗ СОКОД выполнено 15 подкожных мастэктомий

Рак легкого

с БСЛИ при ПУПЭ. Средний индекс массы тела составил $289,3 \pm 4,8$ кг/м². Среднее время операции составило $74,8 \pm 13,3$ минут. Интраоперационная кровопотеря во всех случаях не превышала 50 мл. Сроки удаления дренажей — $8,4 \pm 1,5$ дней. Антибактериальная терапия проводилась в течении 5 суток после оперативного лечения. Сроки наблюдения составили от 3 до 6 месяцев.

Результаты: Послеоперационные осложнения в виде воспаления послеоперационной раны, образование гематом, либо протрузии эндопротеза не наблюдалось ни в одном случае. Через 1 месяц после операции больные полностью восстановили функциональность руки на стороне поражения.

Заключение: Выполнение подкожной мастэктомии с биопсией сигнального лимфатического узла при препекторальной установке полиуретанового эндопротеза является безопасной методикой, что дает ей право быть включенной в стандарты планирования объема хирургического лечения.

НОВЫЙ СПОСОБ РЕКОНСТРУКЦИЯ СОСКОВО-АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ПОСЛЕ ЭТАПНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

Эл. почта: m9277477577@mail.ru

Цель: Оценить результаты использования нового способа реконструкция сосково-ареолярного комплекса (САК) после этапного протезирования у больных с диагнозом рак молочной железы.

Материалы и методы: Проведено спланированное проспективное исследование 12 больных с диагнозом РМЖ. Пациенты проходили этапное хирургическое лечение — радикальная мастэктомия с установкой экспандера, затем замена экспандера на эндопротез, и как завершающий этап — это реконструкция САК новым способом. Все комплексное лечение проводилось в условиях Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2017 по 2020 годы. Реконструкция САК проводилось за счет собственных тканей ареолы контралатеральной молочной железы по уникальной методике отделения.

Результаты: Среднее время операции составило $32,7 \pm 10,2$ минут. Послеоперационный койко-день в контрольной группе составил $2,7 \pm 1,2$ дня. Качество жизни у больных после реконструкции САК по шкале психологического здоровья было значимо выше, чем при отсутствии САК (Критерий Пирсона 10,883; $p = 0,004$).

Заключение: Применение нового способа реконструкция САК позволяет улучшить качество жизни больных с диагнозом рак молочной железы после этапного протезирования.

Рак легкого

МУТАЦИИ ГЕНА EGFR ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Авторы: А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Л.М. Хасаншина, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, Д.У. Фаттахова

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, Уфа

Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель: Целью нашего исследования явилось определение частоты различных типов EGFR мутаций в исследуемом нами регионе.

Материалы и методы: Драйверные мутации влияют на канцерогенез рака легкого (РЛ) и его чувствительность к противоопухолевым препаратам, что представляет сложную и многогранную проблему клинической онкологии. Известно, что РЛ ассоциирован с возрастом и имеет многофакторную природу развития, обусловленную генетическими и эпигенетическими изменениями, что определяет ландшафт проявления соматических мутаций. Исходя из выше изложенного, в работе оценивались результаты исследования EGFR мутаций среди пациентов, проживающих в регионе расположенной на юго-востоке Европейской части России. У всех пациентов за 2016–2019 годы верифицирован метастатический неплоскоклеточный и немелкоклеточный рак легкого. Материалом для исследования служили биоптаты опухоли и плазма крови, когда тканевая биопсия была невозможна. Исследование диагностического материала выполнялось путем ПЦР анализа на основные мутации ex19del, L858R и редкие мутации L861Q, G719X, ex20ins и S768I. Всего было протестировано 1135 образцов.

Результаты: Из 1135 образцов в 195 (17,2%) случаях обнаруживалась EGFR мутация. При анализе различных мутаций в гене EGFR, ex19del выявилась у 97 пациентов (49,7%), L858R — у 83 (42,6%), L861Q — у 3 (1,5%), G719X — у 4 (2,1%), ex20ins — у 1 (0,5%). Мутация S768I определялась в 2 случаях (1,03%) и в обоих — совместно с ко-мутацией L858R. Также еще у 3 пациентов обнаружилась комбинация мутаций ex19del T790M, L858R G719X и L858R L861Q. Среди пациентов никогда не получавших лечение у 2 (1,03%) обнаружилась мутация T790M.

Заключение: В канцерогенезе злокачественных новообразований важную роль играют генетические факторы и внешние канцерогены, что определяет частоту мутаций в рассматриваемом регионе. Из полученных результатов мутационного ландшафта EGFR-мутаций при аденокарциноме легкого следует, что возникновение соматических мутаций обусловлено территориальной особенностью населения и особенностью воздействия канцерогенных факторов. По результатам анализа частоты выявления мутаций в гене EGFR для рассматриваемого региона характерны территориальные особенности. Учитывая вы-

сокую эффективность терапии препаратами анти-EGFR, при выявлении конкретных мутаций в гене EGFR следует назначать соответствующие ингибиторы тирозинкиназ с учетом драйверных мутаций.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЕМАТОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Авторы: О.Е. Савельева¹, Д.С. Письменный^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}, А.С. Бойко³, Л.А. Таширева¹, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер¹, Н.В. Крахмаль²

Место работы: 1. НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск; 2. ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск; 3. НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск

Эл. почта: Olga_chechina@mail.ru

Цель: Оценить роль цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17a, IL-33, TNF α , IFN γ), хемокинов (CXCL-8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES) и CXCL-12 (SDF-1)) и фактора роста (VEGFA) в формировании преметастатических ниш и гематогенном метастазировании немелкоклеточного рака лёгкого.

Материалы и методы: В исследовании участвовали 35 больных в возрасте от 48 до 77 лет (27 (77,1%) мужчины и 8 (22,9% женщины), прооперированных в 2014–2018 гг. в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ по поводу немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) T1–4N0–XMO стадии. В предоперационном периоде 17 больным было проведено 2–3 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день + карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день, интервал между курсами — 3 недели. Морфологический диагноз рака лёгкого устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» (ВОЗ, 2015). В 20 (57,1%) случаях был диагностирован плоскоклеточный рак, в 14 (40,0%) — аденокарцинома лёгкого различной степени дифференцировки, в 1 случае (2,9%) — мукоэпидермоидная карцинома. У мужчин чаще встречался плоскоклеточный рак — в 74% случаев. У 7 женщин, вошедших в исследование, была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 1 — мукоэпидермоидная карцинома. У 6 пациентов развились гематогенные метастазы. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая утром натощак накануне операции. Концентрация воспалительных цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17a, IL-33, TNF α , IFN γ), хемокинов (CXCL-8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES) и CXCL-12 (SDF-1)) и фактора роста (VEGFA) в периферической крови оценивалась мультиплексным методом xMAP с помощью наборов MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine Panel I и MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine Panel II (Merck, США). Содержание клеток-предшественников костномозгового происхождения оценивали методом проточной цитометрии. Клетки окрашивали коктейлем антител против CD45, CD34, CD133, CD202, VEGF-R1, CD90, CDD11b (Sony Biotechnology, США). Оценивали содержа-

ние гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток (HSPC), эндотелиальных клеток-предшественников (EPC), клеток-предшественников макрофагов (MPC) и мезенхимальных стволовых клеток (MSC). Статистический анализ проводился с использованием программы GraphPad Prism 8.3.0 (GraphPad Software, США). Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро–Вилка. Для оценки участия цитокинов в формировании преметастатических ниш и гематогенных метастазов использовали многофакторный анализ (метод логистической регрессии). Пороговый уровень показателей определялся с помощью ROC-анализа. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи концентрации цитокинов и клеток-предшественников в периферической крови использовали метод корреляции Спирмена. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p \leq 0,1$.

Результаты: Воспаление является неотъемлемой частью опухолевого микроокружения. Цитокины, участвующие в воспалении, могут способствовать также формированию преметастатических ниш, где в последствие, согласно теории Д. Лайдена, возникают отдаленные метастазы. Так, хемокины вовлечены в рекрутирование клеток-предшественников из костного мозга — ключевой процесс образования преметастатической ниши. Важным фактором хоминга клеток-предшественников является также наличие очага хронического воспаления, в поддержании которого участвуют такие цитокины как IL-1b, IL-18, IL-33, IL-6, IL-8, TNF α и др. Биологическим смыслом создания преметастатической ниши является обеспечение оптимальных условий для роста метастаза. В связи с этим в крови больных НМРЛ была проведена оценка содержания воспалительных цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17a, IL-33, TNF α , IFN γ), хемокинов (CXCL-8 (IL-8), CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES) и CXCL-12 (SDF-1)) и фактора роста (VEGFA), а также уровня клеток-предшественников HSPC, EPC, MPC и MSC.

Проведение предварительного сравнения сыровоточных концентраций изучаемых цитокинов в зависимости от возраста, пола и гистологического варианта НМРЛ не показало статистических различий. Логистический регрессионный анализ позволил выявить среди воспалительных цитокинов основных участников формирования преметастатических ниш и гематогенных метастазов. Так, было установлено, что у пациентов, не получавших НАХТ, снижение уровня CCL-2 (MCP-1) и CCL-5 (RANTES) и увеличение концентрации CXCL-8 (IL-8) и в крови CXCL-12 (SDF-1) было сопряжено с высоким риском развития гематогенных метастазов ($\chi^2 = 15,6$; $p = 0,004$). Кроме того, была установлена обратная корреляционная связь между концентрацией CCL-5 (RANTES) и количеством HSPC ($R = -0,8$, $p = 0,007$).

Интересно отметить, что НАХТ снижала сыровоточную концентрацию CXCL-12 (SDF-1) ($p = 0,008$) и увеличивала концентрацию CCL-5 (RANTES) ($p = 0,1$), у пациентов без гематогенных метастазов. Иная картина наблюдалась у пациентов с гематогенными метастазами. У этих больных

Рак легкого

HAXT способствовала повышению уровня CXCL-12 (SDF-1) ($p=0,083$) и снижению уровня CCL-5 (RANTES) ($p=0,1$). Таким образом снижение сыровоточного уровня CCL-5 (RANTES) и увеличение концентрации CXCL-12 (SDF-1) могло способствовать рекрутированию HSPC и формированию преметастатических ниш и, впоследствии, гематогенных метастазов у пациентов.

Заключение: При НМРЛ в периферической крови изменяется содержание цитокинов, участвующих в воспалении и формировании преметастатической ниши. Высокий риск развития преметастатических ниш и формирования гематогенных метастазов сопряжен с высокими концентрациями SDF-1 и IL-8 и низкими концентрациями хемокинов MCP-1 и CCL5 (RANTES). Кроме того, необходимо учитывать влияние HAXT, которая в некоторых случаях способствует созданию благоприятных условий для формирования преметастатических ниш и гематогенных метастазов.

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента РФ НШ-2701.2020.7 — «Разработка новых подходов к прогнозированию течения карцином молочной железы и легких с учетом морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности опухоли».

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Авторы: А. Ф. Лазарев, С. А. Лазарев

Место работы: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Эл. почта: lazarev@akzs.ru

Цель: Разработка более точного метода объективной оценки степени агрессивности течения рака легкого, необходимого для правильного выбора лечения.

Материалы и методы: Известно, что прогноз при раке легкого зависит от агрессивности течения опухолевого процесса. В настоящее время агрессивность опухоли связывают преимущественно с морфологической структурой и ее особенностями. Но хорошо известно также, что ни один из названных факторов не может сам по себе определять прогноз болезни: при высокодифференцированной опухоли течение ее может быть более скоротечным, чем при низкодифференцированной, наличие рецепторов к таргетным препаратам не дает полной гарантии успеха в проводимом лечении, мелкоклеточный рак легкого может поддаваться лечению лучше плоскоклеточного или аденокарциномы (Имянитов Е. Н., 2007; Давыдов М. И., 2015, 2016, 2017 Клин. рекомендации).

Целью исследования явилось: разработка более точного метода объективной оценки степени агрессивности течения рака легкого, необходимого для правильного выбора лечения.

Авторами предложен метод (патент № 2724398), учитывающий все характеристики опухоли, факторы, характеризую-

щие сам организм опухоленосителя, внешних факторов, влияющих на защитно-приспособительные реакции организма и реакцию опухоли на проводимое консервативное лечение. Всего изучалось влияние 31 фактора у 179 больных. Опытным путем установлена статистически значимая степень влияния каждого фактора в баллах: минимальное влияние — 1 балл, двукратное — 2 балла, трехкратное — 3 балла и т. д. Общая сумма полученных баллов у больных колебалась от 31 до 77. Расчет степени агрессивности рассчитывался по оригинальной формуле.

Результаты: Опытным путем (на 179 пациентах) установлено: I степень агрессивности — до 1,5 ед.— возможно радикальное локальное лечение (лучевое, хирургическое); II степень агрессивности — 1,5–2 ед.— возможно радикальное комбинированное или комплексное лечение (хирургическое или лучевое в сочетании с лекарственным); III степень агрессивности — больше 2 ед.— показано паллиативное или симптоматическое лечение.

Заключение: Таким образом, исследование показало, что одновременный учет множества факторов, влияющих на развитие рака легкого, может быть использован для определения степени агрессивности злокачественности опухоли и более четкого выбора лечебной тактики.

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ ВЫСОКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА, ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЛЕГКОГО

Авторы: А. Ф. Лазарев

Место работы: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Эл. почта: lazarev@akzs.ru

Цель: Установление степени влияния различных факторов, влияющих на развитие рака легкого и повышение эффективности профилактических мероприятий при этом заболевании.

Материалы и методы: Высокий уровень развития рака легкого среди населения связывают с табакокурением. Вместе с тем, известны факторы развития этого заболевания у некурящих и отсутствие его у ряда злостных курильщиков, что препятствует широкому применению отказа от курения, как эффективной меры профилактики рака легкого. Автором разработан способ отбора пациентов в группу риска рака легкого (патент № 2644703), основанный на составлении индивидуальной карты факторов риска по 45 факторам. На втором этапе пациенту формируется таблица онкорисков с указанием степени влияния каждого фактора. Степень влияния каждого фактора отражается в баллах, которые рассчитаны на каждое значение фактора опытными путем (на 10 000 пациентов).

Все степени влияния статистически значимы. На третьем этапе определяется величина риска по оригинальной формуле. В пилотном проекте (на 10 000 клинических наблюдений) нами

установлено 6 уровней риска рака легкого: 0 уровень — риск отсутствует — 30,0 и менее %, I уровень — риск низкий, — 29,0 — 1,0%, II уровень — риск понижен, 0–9,0%, III уровень — риск среднепопуляционный, 10,0–19,0%, IV уровень — риск повышен, 20,0–29,0%, V уровень — риск высокий, 30,0–69,0%, VI уровень — риск абсолютный, 70% и выше.

Результаты: Метод опробован на 167 пациентах с хроническими заболеваниями легких. Установлено: низкий уровень риска — у 9 (5,5%); пониженный — у 64 (38,9%); среднепопуляционный — у 32 (19,4%); повышенный — у 28 (16,7%); высокий (V–VI) — у 34 (19,5%). При углубленном обследовании (КТ) пациентов с I–III уровнем риска злокачественные новообразования не обнаружены. Среди пациентов с IV–VI уровнями у 8 выявлен рак легкого в I–II стадии. Всем пациентам рекомендовано полностью устранить факторы, приведшие к высокому уровню риска. Динамическое наблюдение за всеми пациентами на протяжении 3 лет новых случаев рака легкого не выявило.

Метод запатентован. Патент № 2644703, дата регистрации в Госреестре изобретений РФ 13 февраля 2018 г.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование показало, что одновременный учет всех факторов, влияющих на развитие рака легкого, позволяет более четко установить степень риска развития данного заболевания у конкретного пациента и конкретизировать рекомендации по его снижению и целевому поиску опухоли.

CHID1 — НОВЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Авторы: Д. В. Самойлова, О. В. Ковалева, М. А. Рашидова, В. В. Мочальникова, А. Н. Грачев

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

Эл. почта: dashasam@mail.ru

Цель: В настоящем исследовании мы провели анализ МАО и их молекулярных маркеров в 100 хирургических образцах НМРЛ. Была оценена связь МАО с прогнозом и клинико-патологическими характеристиками опухолей. Экспрессия маркера МАО CHID1, также была изучена в опухолевых клетках и проведена оценка его связи с прогнозом заболевания.

Материалы и методы: В данное исследование были включены 100 пациентов, оперированных по поводу НМРЛ в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина». Исследование фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы проводилось методом иммуногистохимии с использованием антител к маркерам макрофагов (CD68, CD163, CD204, CD206 и CHID1). Анализ выживаемости проводился путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи логарифмического рангового критерия.

Результаты: Мы использовали CD68 как общий маркер макрофагов и CD163, CD206, CD204 и CHID1 как маркеры

M2. Мы обнаружили, что CD68, CD163, CD206 и CD204 МАО, в основном распределенные в строме опухоли и в опухолевых узлах. Как и другие маркеры M2, экспрессия CHID1 была обнаружена во всех макрофагах. Кроме того, экспрессия CHID1 была обнаружена в опухолевых клетках. Для CD204 мы обнаружили статистически значимую корреляцию со степенью дифференцировки опухоли ($p=0,0373$). Не было обнаружено ассоциации общей плотности макрофагов или других маркеров M2 с клинико-патологическими характеристиками. Анализ выживаемости показал, что низкое количество CD163 макрофагов является фактором хорошего прогноза для плоскоклеточного НМРЛ ($HR=0,3438$, $p=0,0302$) и НМРЛ в целом ($HR=0,5008$, $p=0,0392$).

Экспрессия CHID1 в опухолевых клетках была обнаружена в 85% исследованных образцов. В отличие от гранулярного окрашивания CHID1, наблюдаемого в макрофагах, в опухолевых клетках картина экспрессии CHID1 была диффузной цитоплазматической и частично мембранной.

Анализ ассоциации с клинико-патологическими свойствами опухолей показал, что высокая экспрессия CHID1 коррелировала с гистотипом опухоли и ее локализацией ($p<0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно).

Анализ прогностической значимости CHID1 показал, что его высокая экспрессия является маркером хорошего прогноза аденокарциномы ($HR=0,3197$, $p=0,0127$) и НМРЛ в целом ($HR=0,4019$, $p=0,0115$).

Заключение: В этой работе мы установили, что экспрессия CHID1 в опухолевых клетках НМРЛ является независимым прогностическим маркером для аденокарциномы и НМРЛ в целом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-09069.

■ Опухоли желудочно-кишечного тракта

СФИНКТЕРОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Авторы: Ю. А. Барсуков¹, З. З. Мамедли¹, С. И. Ткачев¹, О. А. Власов², В. А. Алиев¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ФГБУ «РНЦПР» МЗ РФ, Москва

Эл. почта: vlasoff@mail.ru

Цель: Оценить эффективность сфинктеросохраняющих операций при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки в условиях комбинированного лечения с использованием нескольких радиомодификаторов.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Материалы и методы: В исследование включены больные раком отдела прямой кишки стадии T3N0–2M0 с отрицательным циркулярным краем резекции (CRM-). Использован вариант комбинированного лечения с «коротким» курсом облучения разовой дозой 5 Гр до СОД 25 Гр в сочетании тремя модуляторами лучевой терапии (локальная СВЧ-гипертермия, Метронидазол 10 Гр/м² внутримектально в составе полимерной композиции и Капецитабин в суточной дозе 2 Гр/м²) (патент РФ 247764).

Результаты: Из 241 пациента, получивших комбинированное лечение в режиме «короткого» курса облучения в сочетании с представленными модуляторами лучевой терапии и у 79 (32,8%) опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе прямой кишки. Сфинктеросохраняющие операции при данной локализации опухоли выполнялись у тех пациентов, у которых после обследования, проведенных через 6–8 недель после окончания облучения по данным трансректальной сонографии и МРТ, достигалась выраженная регрессии опухоли (Mandard TRG1 и TRG2).

При этом из 79 пациента с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки у 58 (73,4%) выполнены сфинктеросохраняющие операции, а у 21 (26,6%) — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что рецидив рака после выполнения ССО выявлен у 1 (1,7%) из 58 пациентов и у 9 (15,5%) пациентов — отдаленные метастазы. После выполнения БПЭ рецидива рака не выявлено ни у одного пациента, а отдаленные метастазы диагностированы у 5 (23,8%) пациентов из 21. Достоверных различий по показателям безрецидивной выживаемости между двумя вариантами операций не получено — 75,9% и 70,8% ($p=0,12395$).

Заключение: Созданный вариант комбинированного метода лечения рака прямой кишки при достижении выраженной регрессии опухоли (Mandard TRG1 и TRG2) позволяет выполнять сфинктеросохраняющие операции без ущерба для онкологического радикализма.

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА КОМПОНЕНТОВ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Авторы: О.А. Власов¹, В.А. Солодкий¹, В.Д. Чхиквадзе¹, Ю.А. Барсуков², С.И. Ткачев², Н.Д. Олтаржевская³, М.А. Коровина³

Место работы: 1. ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 3. ООО «Колетекс», Москва

Эл. почта: vlasoff@mail.ru

Цель: Оценить влияние количества используемых радиомодификаторов на отдаленные результаты многокомпо-

нентного комбинированного лечения рака прямой кишки в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса.

Материалы и методы: В исследование включены 241 больных резектабельным раком прямой кишки стадии T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0. Использован вариант комбинированного лечения с «коротким» курсом облучения разовой дозой 5 Гр до СОД 25 Гр в сочетании тремя модуляторами лучевой терапии (локальная СВЧ-гипертермия, Метронидазол 10 Гр/м² внутримектально в составе полимерной композиции и Капецитабин в суточной дозе 2 Гр/м²) или двумя радиомодификаторами (без локальной СВЧ-гипертермии). При этом пациентов со стадией T2–3N1–2M0 среди получивших 2- и 3-компонентное лечение было при в/а локализации соответственно 13 (27,7%) из 47 и 7 (63,6%) из 11 ($p=0,0356$), при с/а локализации — 29 (52,7%) из 55 и 23 (46,9%) из 49 ($p=0,5556$), при н/а локализации — 3 (21,4%) из 14 и 21 (32,3%) из 65 ($p=0,5330$).

Результаты: Всего 2-компонентное лечение применено у 116 пациентов, 3-компонентное — у 125. Рецидив рака выявлен у 1 (0,9%) пациента после 2-компонентного лечения, а после 3-компонентного — рецидивов не выявлено ($p=0,2982$). Отдаленные метастазы диагностированы соответственно у 20 (17,2%) и 19 (15,2%) пациентов ($p=0,6672$). Пятилетняя БРВ составила соответственно 79,3% и 80,4% (log-rank test $p=0,7847$). При в/а локализации 2-компонентное лечение применено у 47 пациентов, а 3-компонентное — у 11. Рецидивов рака не выявлено. Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 5 (10,6%) и 4 (36,4%) пациентов ($p=0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила соответственно 83,9% и 56,6% (log-rank test $p=0,0289$).

Среди больных со с/а локализацией рака 2-компонентное лечение применено у 55 пациентов, а 3-компонентное — у 49. Рецидивов рака не выявлено. Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 11 (20,0%) и у 2 (4,1%) пациентов ($p=0,0143$). Пятилетняя БРВ составила соответственно 79,9% и 92,4% (log-rank test $p=0,03841$).

При н/а локализации рака 2-компонентное лечение применено у 14 пациентов, а 3-компонентное — у 65. Рецидивов рака при 3-компонентном лечении не выявлено, а у 1 (7,1%) пациента после проведения 2-компонентного лечения был выявлен рецидив, однако различие не достоверно ($p=0,1772$). Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 4 (28,6%) и у 13 (20,0%) пациентов, без достоверных различий ($p=0,4861$). Пятилетняя БРВ составила соответственно 64,3% и 76,8% (log-rank test $p=0,4620$).

Независимо от локализации 2-компонентное лечение применено у 71 пациента, а 3-компонентное — у 74 пациентов со стадией T2–3N0M0. Рецидив рака выявлен у 1 (1,4%) пациента после 2-компонентного лечения, а после 3-компонентного лечения рецидивов не выявлено ($p=0,3056$). Отдаленные метастазы выявлены у 6 (8,5%) и 8 (10,8%) соответственно ($p=0,6305$). Пятилетняя БРВ составила 87,44% и 87,37% (log-rank test $p=0,79793$).

Среди пациентов со стадией T2–3N1–2M0 2-компонентное лечение применено у 45 пациентов, а 3-компонентное — у 51. Рецидивов рака не выявлено. Отдаленные метастазы диагностированы соответственно у 14 (31,1%) и 11 (21,6%), без достоверных различий ($p = 0,2877$). Пятилетняя БРВ составила 66,3% и 68,4% (log-rank test $p = 0,54556$).

Заключение: При раке н/а и с/а отделов прямой кишки лучший локальный и системный контроль обеспечивает 3-компонентное комбинированное лечение, а при раке в/а отдела — 2-компонентное, без включения локальной СВЧ-гипертермии. Возможно СВЧ-гипертермия может способствовать возникновению отдаленных метастазов вследствие затруднительного обеспечения контроля быстрого прогресса тканей опухоли до достаточного температурного уровня при данной локализации рака.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Авторы: С.Н. Щаева¹, А.Г. Эфрон², Е.А. Казанцева³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск; 2. ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск; 3. ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск
Эл. почта: shaeva30@mail.ru

Цель: Проанализировать причины низких показателей 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных раком прямой кишки, осложненным обтурационной непроходимостью и перфорацией.

Материалы и методы: В когортное исследование из проспективно поддерживаемой базы данных включено 150 больных раком прямой кишки, осложненным обтурацией ($n = 108$) и перфорацией ($n = 42$), в возрасте ≥ 65 лет за период с 2014–19 гг. Все пациенты перенесли экстренные операции в клинических многопрофильных стационарах.

Учитывались потенциально ревалентные для прогноза характеристики: возраст, индекс коморбидности Charlson, состояние по шкале ECOG, туморассоциированные факторы, вид операции, резекционный статус, количество исследованных лимфатических узлов. БРВ и ОВ анализировали методом Каплана–Мейера. С помощью регрессионного анализа Кокса выявлены факторы, потенциально значимо влияющие на ОВ и БРВ.

Результаты: Периоперационная летальность достоверно коррелировала с возрастом ($p = 0,004$) и индексом Charlson ($p = 0,009$). В первой группе от 65 до 74 было 106 больных (70,7%), во второй ≥ 75 лет — 44 больных (29,3%). В обеих возрастных группах 17 умерли в периоперационном периоде (7,5% в 1 группе, 20,5% в 2 группе, $p = 0,034$). Количество одноэтапных резекционных вмешательств в 1 группе было 54,7% (58/106), во 2 группе 36,3% (16/44)

($p = 0,017$). Наблюдаемые показатели 5-летней ОВ в 1 группе — 61,3%, во 2 — 42,3% ($p = 0,034$), показатели БРВ в 1 группе — 44,7%, во второй группе — 42,3% ($p = 0,51$). При помощи многофакторного анализа установлено, что основные предикторы, влияющие на ОВ — возраст ОР 1,82 (95% ДИ: 1,67–1,98, $p < 0,0001$), индекс коморбидности Чарльсона ≥ 2 ОР 0,95 (95% ДИ: 0,92–0,98, $p = 0,003$), общее состояние по шкале ECOG ≥ 2 ОР 1,62 (95% ДИ: 1,57–1,69, $p = 0,001$), одноэтапное резекционное вмешательство ОР 1,4 (95% ДИ: 1,23–1,61, $p < 0,0001$). На БРВ оказывают влияние следующие факторы: перфорация опухоли ОР 1,59 (95% ДИ: 1,47–1,71, $p < 0,0001$), стадия заболевания ОР 0,56 (95% ДИ: 0,52–0,60, $p < 0,0001$), количество исследованных лимфатических узлов ОР 0,63 (95% ДИ: 0,58–0,61, $p < 0,0001$), резекционный статус ОР 1,28 (95% ДИ: 1,13–1,45, $p < 0,0001$), адъювантное лечение ОР 0,55 (95% ДИ: 0,50–0,60, $p < 0,0001$).

Заключение: Статистически значимое влияние на показатели 5-летней ОВ оказывают возраст, наличие сопутствующей патологии, выполнение одноэтапных вмешательств. На показатели БРВ отрицательно влияют: перфорация опухоли, выполнение R1 резекций, отсутствие адъюванта.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Авторы: А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, А.Д. Новикова, О.А. Тен, М.А. Беляев, А.А. Захаренко

Место работы: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: a.musaelyan8@gmail.com

Цель: Определение клинко-морфологических особенностей колоректального рака у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI), с наличием мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF.

Материалы и методы: Были собраны 200 образцов колоректального рака. Из них 108 были представлены операционным материалом, а 92 — биопсийным. По распространенности процесса распределение было следующее: локализованный (T1–2N0–2M0) — 115 случаев, местнораспространенный (T3–4N0–2M0) — 52 случая, метастатический процесс (TxNxM1) — 33. Наиболее преобладающей локализацией опухоли являлась прямая кишка — 45%. Для выделения ДНК был использован из парафиновых блоков был использован сорбционный метод с предварительной одномоментной депарафинизацией и лизированием. Определение в исследуемых образцах наличия MSI осуществлялось с использованием мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27) в соответствии с рекомендациями ESMO. Мутация V600E в гене BRAF, а также мутации во 2 экзоне гена KRAS детектировались

Опухоли желудочно-кишечного тракта

с использованием аллель-специфической ПЦР. В свою очередь, мутации в 3 и 4 экзонах гена KRAS и во 2–4 экзонах гена NRAS определялись с помощью мультиплексной аллель-специфической ПЦР.

Результаты: Микросателлитная нестабильность обнаружена в 6% случаев колоректального рака ($n = 12$). Данный феномен был обнаружен исключительно у пациентов с правосторонней локализацией опухоли ($p = 0,0003$). Распространенность мутаций в гене KRAS составила 44%. При этом наиболее часто мутации отмечались во 2 экзоне (93,18%), в частности мутация G12D (39,77%). Аберрации в 3 и 4 экзонах гена KRAS составили 4,55% и 2,27%, соответственно. Распространенность мутаций в гене NRAS составила 1,5%, обнаружена мутация G12D в гене NRAS. В свою очередь, распространенность мутации V600E в гене BRAF составила 9%. BRAF V600E обнаружен преимущественно у пациентов с правосторонней локализацией опухоли ($p = 0,005$).

Заключение: Была показана статистически значимая ассоциация микросателлитной нестабильности, а также мутации BRAF V600E с правосторонней локализацией опухоли.

НАРУШЕНИЯ ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА НУКЛЕОФОЗМИНА В НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ЗНАЧЕНИЕ В ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

Авторы: И.А. Букаева, Е.А. Смирнова, В.В. Делекторская, А.И. Павловская, М.А. Шабанов, М.В. Пономарева

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

Эл. почта: box9939@mail.ru

Цель: Изучение особенностей ядерно-цитоплазматического транспорта нуклеофомина (NPM1) в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (Пан НЭО).

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили 27 наблюдений ПанНЭО, охарактеризованных в соответствии с требованиями классификации ВОЗ, с учетом уровня дифференцировки опухолевых клеток и степени злокачественности опухолей. Иммуногистохимическое исследование NPM1 проводили с применением моноклональных антител (фирма EPITOMICS, клон EP11848Y).

Результаты: При иммуногистохимическом исследовании экспрессии NPM1 на основании особенностей его локализации в опухолевых клетках среди ПанНЭО были выделены две группы опухолей: ПанНЭО с канонической ядерной локализацией белка в 81,4% (21 из 27) случаев и ПанНЭО с aberrантной цитоплазматической локализацией в 18,6% (5 из 27) случаев. В ядрах клеток ПанНЭО с канонической локализацией белка была выявлена высокая экспрессия NPM1. Делокализация NPM1 в цитоплазму опухолевых клеток в этой группе ПанНЭО не наблюдалась. Во второй группе ПанНЭО выраженная

aberrантная цитоплазматическая локализация белка наблюдалась в большинстве клеток и сопровождалась интенсивным его накоплением в цитоплазме. В ядрах клеток этой группы ПанНЭО экспрессия NPM1 была резко снижена. Aberrантная цитоплазматическая локализация ядрышкового NPM1 рассматривалась как фактор, исключительно характерный для группы ОМЛ с нормальным кариотипом, несущих мутации гена NPM1. В солидных опухолях мутации гена NPM1 не были выявлены. Полагают, что ответственными за делокализацию NPM1 в цитоплазму клеток солидных опухолей являются эпигенетические нарушения, связанные с пост-трансляционными модификациями, ключевую роль в которых играет фосфорилирование аминокислотных остатков треонина и серина. Фосфорилирование обеспечивает доступность сигналов ядерного экспорта (NES-сигналов), локализованных в молекуле NPM1, для взаимодействия с рецептором транспорта-экспортом CRM1 и дальнейший экспорт белка в цитоплазму.

Наблюдаемая aberrантная цитоплазматическая локализация NPM1 в клетках ПанНЭО может свидетельствовать об эффективности NES-опосредованном, CRM1-регулируемом экспорте NPM1 в цитоплазму клеток этой группы ПанНЭО. Кроме того, фосфорилирование определенных сайтов NPM1 вызывает изменение конформации молекул NPM1 и переход олигомерных форм белка в мономерную форму и таким образом обеспечивает переход белка в цитоплазму. Локализованный в цитоплазме NPM1 проявляет онкогенное действие, подавляя опухоль-супрессирующий путь Arf-Mdm2-p53 и Arf-зависимую p53-транскрипционную программу, стабилизируя онкоген c-Myc и стимулируя транскрипционную активность РНК-полимеразы II.

Заключение: Механизмы, вызывающие aberrантную цитоплазматическую локализацию белка NPM1 в некоторых ПанНЭО, связаны с двумя факторами — образованием NES-сигналов, доступных для взаимодействия с CRM1 и образованием мономерных форм NPM1. В ПанНЭО с канонической ядерной локализацией NPM1 NES-опосредуемый, CRM1-регулируемый экспорт NPM1 не является эффективным из-за недоступности NES-сигналов.

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Авторы: Д.И. Гриднев¹, М.М. Трандофилов¹, Д.Ф. Исламова¹, В.А. Макаров¹, А.Ю. Попов¹, Э.К. Возный¹, А. Кудрявцева², С.В. Костырев¹, М.Н. Рудакова¹

Место работы: 1. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ, Москва; 2. Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Эл. почта: gridnev1986dan@gmail.com

Цель: Оценить эффективность комбинированного лечения метастатического колоректального рака у пациентов с метастазами в печени.

Материалы и методы: В анализ были включены 132 пациента с диагнозом мКРР, имеющие mts в печени, которых лечили с 2015 по 2020 год. Из них 62 (47%) были мужчинами и 70 (53%) женщинами. Средний возраст пациентов составил 63 года. В начале лечения общее состояние всех пациентов соответствовало ECOG 0–1 баллов. Первичный мКРР был выявлен у 93 (71%) пациентов. У 39 (29%) пациентов прогрессирование первично местнораспространенного заболевания. «Правосторонняя» локализация первичной опухоли у 25 пациентов (18,9%), «левосторонняя» — у 107 (81,1%). У 73 (55,3%) пациентов метастазы были обнаружены только в печени, в остальных 59 (44,7%) других органах, кроме печени, были поражены.

Различные виды хирургического лечения метастазов в печени получили 42 (31,8%) пациента. Решение о выборе химиотерапии было принято лечащим врачом на основании рекомендаций ESMO и RUSSCO с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли. Решение о выборе метода хирургического лечения принималось совместно с хирургом.

Результаты: Из общей популяции пациентов, получающих комплексную терапию, были определены 2 группы, между которыми было проведено сравнение. Первую группу (группу А) составили 42 (31,8%) пациента, которым проводилось хирургическое лечение печени. Вторая группа (группа В) включала 90 (68,2%) пациентов, которые по тем или иным причинам не получали никакого хирургического лечения. Группы достаточно однородны по своим характеристикам. Медиана общей выживаемости (ОС) в группе А составила 40,1 месяца, а в группе В — 22,3 месяца. Аналогичная тенденция сохраняется в анализе подгрупп. Расчет ВДП осложняется тем, что хирургические операции давались на разных этапах комплексного лечения. Трехлетняя выживаемость в группе А составляет примерно 50%, а в группе В — 28%. Пятилетняя выживаемость (у тех пациентов, которые наблюдались с начала исследования в течение 5 лет) в группе А составляет примерно 15%, а в группе В — 5,5%.

Заключение: Таким образом, включение современных хирургических методов в комплексную терапию мКРР, по возможности, на любом этапе, может значительно увеличить продолжительность жизни пациентов.

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЯХ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ МКРР

Авторы: Д. И. Гриднев¹, Д. Ф. Исламова¹, В. А. Макаров¹, А. Ю. Попов¹, Э. К. Возный¹, А. Кудрявцева², С. В. Костырев¹, М. Н. Рудакова¹, Д. А. Осирко¹

Место работы: 1. ГБУЗ ГKB им. Д. Д. Плетнева ДЗМ, 2. Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН.

Эл. почта: gridnev1986dan@gmail.com

Цель: Оценить эффективность поддерживающей химиотерапии в первой и второй линиях системного лечения мКРР.

Материалы и методы: В анализ были включены 192 пациента с диагнозом мКРР, которые получали лечение в период между 2014 и 2020 годами. Средний возраст пациентов составил 62 года. В начале лечения общее состояние всех пациентов было ECOG1. Первично диссеминированный КРР был у 129 (67%) пациентов. У 63 (33%) пациентов, которые были включены в исследование после прогрессирования, впервые было диагностировано местно-распространенное заболевание. ВДП и ОВ для всех пациентов были рассчитаны с начала 1 линии. Локализация первичной опухоли у пациентов 42 (22%) была в «правой» части толстой кишки, а в «левой» части — у 149 (78%) и у 1 больного первичная опухоль не обнаружена. Среди пациентов с первичным метастазированием 100 (52%) имели изолированные метастазы, остальные 92 (48%) имели 2 или более локализаций. Различные виды хирургического лечения метастазов в печени получили 41 (21%) пациент. 119 пациентов никогда не получали поддерживающей химиотерапии (с любым количеством линий) и составили группу сравнения (А). 73 пациента получали поддерживающую терапию по крайней мере в одной из линий химиотерапии (В). 12 пациентов получили поддерживающую химиотерапию на 1 и 2 линиях химиотерапии (С). Эти группы являются однородными с точки зрения пола, возраста, ECOG, доступности хирургического лечения отдаленных метастазов, мутационного статуса опухоли и доступности таргетной терапии. Оценка эффекта проводилась с использованием критериев RECIST, с интервалами в 3 месяца или при появлении клинических симптомов прогрессирования. Лечение проводилось до прогрессирования. На момент анализа 93 пациента живы и продолжают получать лечение.

Результаты:

При сравнении в группах

Группы	А	В	С
ОВ (мес.)	13,3	28,6	40,8
ВДП I линии химиотерапии (мес.)	9,4	15,1	16,2
ВДП II линии химиотерапии (мес.)	4,7	9,6	10,1

Заключение: Увеличение PFS и OS у пациентов, получавших поддерживающую химиотерапию, по крайней мере, на одном из этапов лечения, и продолжает увеличиваться у пациентов, получающих ее в первых двух линиях химиотерапии. Таким образом, поддерживающий режим химиотерапии является необходимым компонентом лечения мКРР.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Авторы: С.И. Ткачёв¹, С.Б. Алиева¹, С.В. Медведев², А.В. Назаренко³, Д.С. Романов^{1,4}, А.С. Абдужаппаров¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва; 3. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва; 4. ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва
Эл. почта: romanovronc@gmail.com

Цель: Оценка эффективности и безопасности стереотаксической радиотерапии (СРТ) метастазов колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и методы: Мы провели ретроспективный анализ результатов СРТ метастазов в печени у 80 больных КРР, выполненной с июля 2011 по декабрь 2020 года.

Всего у 80 пациентов СРТ были подвергнуты 137 метастазов. Таким образом, среднее их количество у одного пациента составило 1,7 метастаза. У 44 больных (55%) СРТ был подвергнут один метастаз, у 21 (26,25%) — два, у 9 (11,25%) — три, у 6 (7,5%) — четыре. Медиана размеров данных метастазов составила 19 мм, среднее значение — 24,4 мм. 73 метастаза (53,3%) были расположены в сегментах S5–8 (правой доли) печени, 54 (39,4%) — S1–4 (левой), ещё 10 (7,3%) распространялись на сегменты как правой, так и левой долей. 31 метастаз (22,6%) располагался по краю предшествующей резекции печени, 3 очага (2,2%) являлись продолженным ростом после РЧА.

29 очагов (21,2%) были подвергнуты СРТ в момент их частичной регрессии по данным последнего перед облучением обследования после проведённого противоопухолевого лечения. В отношении 11 метастазов (8%) перед СРТ была достигнута стабилизация. У 71 очага (51,8%) перед выполнением СРТ был зафиксирован продолженный рост (увеличение размеров) невзирая на проведённое лечение. Ещё 26 метастазов (19%) не были подвергнуты никакому специфическому лечению (системному или локальному) после того как были выявлены, то есть первым противоопухолевым методом в их отношении стала СРТ.

У 3 пациентов суммарная очаговая доза (СОД) составила 30 Гр, у 12–36 Гр, у 16–45 Гр, у 7–51 Гр, у 38–54 Гр, у одного — 60 Гр. Ещё у 3 пациентов к облучаемому объёму были предписаны различные дозы: от 30 до 36 Гр, от 30 до 45 Гр и от 36 до 54 Гр. Мы разделили пациентов на две группы: «высокой» и «низкой» дозы. В первую вошли пациенты с СОД 51–60 Гр, во вторую — все остальные пациенты.

Результаты: На момент анализа ретроспективных данных живы 44 пациента с медианой продолжительности жизни — 17 месяцев (4,7–72,2), умерли — 36 больных с медианой продолжительности жизни после СРТ — 14 месяцев (3,4–60,4). Причиной смерти лишь у 3 (8,3%) из этих 36 стали метастазы в печени, растущие после СРТ, ещё у 4 (11,1%) такие метастазы могли внести свой вклад в развитие летального исхода наряду с другими причинами; у остальных больных причинами смерти

стали не подвергнутые СРТ метастазы в печени, иные проявления болезни и события, не относящиеся непосредственно к онкологическому процессу.

У 15 (18,75%) пациентов с медианой в 6,9 месяцев (1,2–10,1) был отмечен продолженный рост хотя бы одного из подвергнутых СРТ метастазов. Всего продолженный рост был зафиксирован в отношении 29 метастазов из 137 (21,2%). При анализе групп «высокой» и «низкой» дозы по отдельности были получены следующие результаты: в то время как в группе «низкой» дозы продолженный рост был зафиксирован в отношении 27 (40,2%) метастазов (из 67) у 13 (38,2%) больных (из 34), в группе «высокой» дозы эти показатели оказались ощутимо меньшими — 2 (2,9%) метастаза (из 70) у 2 (4,3%) пациентов (из 46). Стоит отметить, что у 3 пациентов размеры метастазов несмотря на продолженный рост на момент окончания наблюдения оставались меньшими, чем на момент начала выполнения СРТ.

Величины РОД и СОД достоверно определяли показатели локального контроля (ЛК) метастазов, подвергнутых СРТ. Так как все факты продолженного роста метастазов были зафиксированы в течение первого года, к 12 месяцам наблюдения после СРТ были достигнуты показатели локального контроля, сохранившиеся и в период последующего наблюдения: 96,7% в группе «высокой» дозы, 55% в группе «низкой» дозы ($p < 0,001$). Медиана показателя ЛК для 39 метастазов, в которые были подведены 30–36 Гр, составила 10,1 месяца (95% ДИ, 8,8–11,4), для 28 метастазов с СОД 45 Гр и 70 с СОД 51–60 Гр — не была достигнута. Лучшие результаты были получены для метастазов из группы «высокой» дозы ($p = 0,018$ в сравнении с группой 45 Гр; $p < 0,001$ в сравнении с группой 45 Гр), худшие — для группы 30–36 Гр ($p = 0,001$ в сравнении с группой 45 Гр). Также достоверное влияние на показатели ЛК метастазов в печени после СРТ оказывал эффект предшествующего облучению лечения — локального и/или, чаще, системного. Так, 100%-ный показатель ЛК на момент окончания исследования с медианой в 19,3 месяца (5,4–60,2) наблюдался у тех метастазов, СРТ которых была выполнена в момент достигнутой ранее частичной регрессии. Этот результат оказался достоверно лучшим, чем в случае предшествующей СРТ стабилизации ($p = 0,003$), продолженного роста ($p < 0,001$) и отсутствия специфического лечения до СРТ ($p = 0,005$). Различия между результатами в остальных группах исследования оказались недостоверными. Логичным выводом стала бы рекомендация проводить СРТ строго на фоне достигнутой частичной регрессии метастаза за счёт предшествующего лечения, однако высокие показатели ЛК, достигнутые среди пациентов группы «высокой» дозы нивелируют статистическое значение состояния метастаза перед СРТ. Так, в данной группе продолженный рост был отмечен лишь в отношении 2 очагов: со стабилизацией и продолженным ростом на момент выполнения СРТ. Другие факторы, включая размер/объём метастазов, значимый с точки зрения показателей ЛК в ряде зарубежных исследований, посвящённых СРТ метастазов в печени, не оказали значимого влияния на показатели ЛК метастазов, подвергнутых СРТ.

Из поздних лучевых повреждений нами были выявлены и ассоциированы (как минимум, в качестве одного из возможных факторов развития) с СРТ 3 случая изъязвления слизистой желудка (ни один не потребовал хирургического вмешательства, однако одна пациентка умерла от рецидива постлучевой язвы спустя 22,7 месяца после СРТ на фоне начала таргетной терапии регорафенибом; ещё один умер спустя 5,1 месяцев на фоне бурного прогрессирования онкологического процесса; продолжительность жизни ещё одной составила 54 месяца; ещё один случай язвы желудка не коррелирует с дозо-объёмными нагрузками на данный орган и с наибольшей вероятностью был связан с длительным приёмом преднизолона в качестве средства лечения аутоиммунного пульмонита, развившегося на фоне противоопухолевой иммунотерапии), 2 случая холецистита (один потребовал дренирования, впрочем, на фоне бурного течения основного заболевания, что и могло стать причиной нарушения оттока желчи; в другом случае был купирован рутинными консервативными мерами), 2 случая фиброза подкожной жировой клетчатки, по 1 случаю развития межрёберной невралгии, гастрита, эзофагита и правостороннего гидроторакса. Таким образом, несмотря на высокую частоту развития лучевых повреждений (13,75%), только 3 случая развития язв желудка и 1 случай холецистита можно считать значимыми с точки зрения продолжительности жизни больных, как непосредственно, так и за счёт препятствия проведению специфического лечения; остальные же либо купировались консервативной терапией в минимальные сроки, либо имели хронический характер, но не определяли качество жизни пациентов.

Заключение: Стереотаксическая радиотерапия может использоваться в лечении больных КРР в качестве метода элиминации единичных метастазов в печени, обладающего высокой эффективностью при условии использования высоких разовых и суммарных очаговых доз. В случае необходимости использовать более низкие дозы следует проводить СРТ по достижении частичной регрессии метастазов в ответ на предшествующее СРТ лечение. Метод также обладает определённым риском развития лучевых повреждений, однако они, во-первых, могут быть спрогнозированы в зависимости от локализации облучаемых очагов, а во-вторых, за исключением изъязвления стенок полых органов желудочно-кишечного тракта, не вызывают значимое снижение качества и, тем более, продолжения жизни пациентов.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Авторы: Е. А. Каледина, Н. П. Беляк, С. И. Кутукова, Р. В. Орлова, Н. В. Жукова

Место работы: СПб «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
Эл. почта: kate199595@mail.ru

Цель: Оценить уровни тромбоцитов у пациентов с I–III стадиями КРР и при наличии отдаленных метастазов (IV ст.).

Материалы и методы: В исследование было включено две группы пациентов: группа 1 — пациенты с ранним или местно-распространенным КРР, I–III ст. ($n=30$), группа 2 — пациенты с метастатической стадией заболевания ($n=30$). Учитывался уровень тромбоцитов до радикального хирургического лечения в группе 1, в группе 2 — перед 1 циклом химиотерапии 1 линии.

Результаты: Средний возраст пациентов с локализованной стадией КРР составил $63,8 \pm 9,8$ лет (95% доверительный интервал (ДИ) 59,9–67,7), в группе метастатической стадии — $60,4 \pm 9,2$ лет (95% ДИ 57,0–63,8). Соотношение мужчин и женщин в первой и во второй группах — 1:1 (50% мужчин и 50% женщин). Среднее количество тромбоцитов (ТЦ) в группе с I–III ст. КРР составило $304,48 \pm 18,78 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ 266,02–342,94), в группе с метастатическим заболеванием медиана количества ТЦ — $281,00 \times 10^9/\text{л}$ [230,0–319,0], соответственно ($p=0,60$). Средние уровни гемоглобина также достоверно не различались между двумя группами: в группе 1 — $114,80 \pm 22,14$ г/л (95% ДИ 106,53–123,07), в группе 2 — $121,23 \pm 17,93$ г/л (95% ДИ 114,54–127,93), соответственно, $p=0,24$. Аналогичные по достоверности данные получены при сравнении уровней лейкоцитов: в группе 1 медиана их количества составила $7,00 \times 10^9/\text{л}$ [5,00–8,10], в группе 2 — $6,65 \times 10^9/\text{л}$ [5,70–8,50].

Заключение: Согласно результатам проведенного сравнительного анализа, средние уровни гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов статистически значимо не различаются среди пациентов с ранней или местно-распространенной стадиями и метастатической. Для подтверждения вышеперечисленных данных и оценки тромбоцитоза как прогностического фактора, возможно, необходимо проведение исследования на более крупных выборках.

ГИГАНТСКИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

Авторы: Чернат Мирча¹, Антош Лилиан¹, Мишин Игорь^{2,3}

Место работы: 1. НИИ онкологии, Кишинев; 2. Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану, Кишинев; 3. Институт ургентной медицины, Кишинев

Эл. почта: mircea2983@yahoo.com

Цель: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) составляют 0,1–3 % в структуре мезенхимальных новообразований желудочно-кишечного тракта. Гигантские ГИСО желудка (> 20 см) достаточно редкий феномен и в литературе опубликованы единичные клинические наблюдения или немногочисленные серии пациентов. Цель: Анализ клинических особенностей, гистопатологических и иммуногистохимических характеристик, а так же результатов лечения гигантских ГИСО желудка.

Материалы и методы: Проведен анализ базы данных, включающей 92 случая ГИСО (c-kit/CD117), оперированных в период с 2007 по 2019 гг. Для стратификации риска ГИСО использована классификация Miettinen M., Lasota J. (2006), стадиялизация по TNM (2007). Для иммуногистохимических исследований использованы моноклональные антитела DAKO (Дания).

Результаты: Гигантские ГИСО желудка наблюдались в 14 (15,2%) случаях. Средний возраст составил $59,8 \pm 2,4$ (95% CI: 54,69–64,87) лет, отношение женщин и мужчин — 1:1,8. Основные симптомы гигантских ГИСО желудка: боли в животе ($n=13$, 92,9%) и пальпируемая опухоль при первичном осмотре ($n=12$, 85,7%). В среднем длительность заболевания составила $291,4 \pm 182,3$ дней (в период 2007–2012) и $109,3 \pm 46,8$ дней (в период 2013–2019).

При компьютерной томографии (КТ) гигантские ГИСО характеризовались: внепросветные солидные опухоли с неправильным контуром, максимальным размером $23,7 \pm 0,8$ см (95% CI: 21,93–25,44) и минимальным — $17,6 \pm 1,3$ см (95% CI: 14,90–20,29) и в большинстве случаев со значительными участками внутриопухолевых некрозов. Выполнены следующие объемы оперативного вмешательства: иссечение опухоли — 2 (14,3%), ограниченные резекции желудка — 7 (50%) и субтотальная резекция — 5 (35,7%). В 7 (50%) выполнялись комбинированные хирургические вмешательства: резекция поджелудочной железы (ПЖ) спленэктомия (СЭ) — 4 (57,1%), резекция ПЖ СЭ резекция диафрагмы — 2 (28,6%) и СЭ — 1 (14,3%).

Во всех случаях оперативные вмешательства оценены как R0 резекции. При гистопатологическом исследовании в большинстве случаев ($n=9$, 64,3%) установлен веретенообразный вариант ГИСО. По данным иммуногистохимического исследования гигантских ГИСО отмечалась положительная экспрессия: CD117 (c-kit) — 14 (100%), CD34 — 12 (85,7%), десмин — 3 (21,4%), виментин — 10 (71,4%), S — 100–3 (21,4%), SMA — 8 (57,1%), NSE — 2 (14,3%). Среднее количество митозов составило $24,4 \pm 6,3$ (95% CI: 10,65–38,06), причем опухоли с высоким

митотическим индексом преобладали над неоплазмами с низким митотическим индексом — 11 (78,6%) vs. 3 (21,4%) ($p=0,007$). Согласно риску ГИСО желудка: средний (гр. 3b) — 3 (21,4%) и высокий (гр. 6b) — 11 (78,6%) ($p<0,01$). Согласно TNM: II ст. — 3 (21,4%), III В ст. — 7 (50%), IV ст. — 4 (28,6%). Во всех случаях в послеоперационном периоде проводилась таргетная терапия (иматиниб мезилат), однако в 6 (42,9%) случаях отмечено прогрессирование заболевания.

Заключение: Гигантские ГИСО желудка достаточно редкое явление и наблюдаются чаще у мужчин. Клинические манифестации неспецифические и в подавляющем большинстве случаев определяется пальпируемая опухоль при первичном осмотре. При КТ гигантские ГИСО визуализируются как внепросветные солидные опухоли с неправильным контуром и значительными участками внутриопухолевых некрозов. В половине случаев при хирургическом лечении гигантских ГИСО желудка возникает необходимость резекция «en bloc». Принимая во внимание гистологические и иммуногистохимические характеристики гигантских ГИСО желудка следует полагать, что таргетная терапия является обязательной после хирургического лечения.

■ Онкогинекология

МАРКЕРЫ СТВОЛОВОСТИ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛИ И СТРОМЫ РАКА ЯИЧНИКОВ

Авторы: С. О. Генинг¹, И. И. Антонеева^{1,2}, А. А. Ризванов³

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск; 2. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск; 3. Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань

Эл. почта: sgening@bk.ru

Цель: Концепция опухолевых стволовых клеток (СОК) определяет их как движущую силу развития опухоли. СОК проявляют наиболее агрессивные свойства среди клеточных популяций опухолевого очага, в том числе устойчивость к химиотерапии. Данные о фенотипе и распространенности СОК в опухолевой ткани рака яичников (РЯ) неоднозначны. Целью исследования была оценка экспрессии стволовых маркеров CD44, ALDH1 и CD133 клетками паренхимы и стромы опухоли у первичных пациенток с РЯ. **Материалы и методы:** В ретроспективное исследование включены 16 пациенток с впервые диагностированным РЯ I–IV стадии FIGO (средний возраст 56,5 лет). Всем пациенткам выполнялось хирургическое лечение в объеме оптимальной либо полной циторедукции с последующей адъювантной химиотерапией (ХТ) — 6 курсов по стандартной схеме TP.

Гистологически у 7 пациенток опухоль была низкодифференцированной серозной аденокарциномой, у 3 — не-

дифференцированной, у 1 — низкодифференцированной светлоклеточной, 1 — низкодифференцированной эндометриальной и 1 — высокодифференцированной муцинозной. Образцы фиксированного опухолевого материала были окрашены антителами против CD44 (EPR 1013Y, Abcam); CD133 (clone AC133, Miltenyi Biotec) и ALDH (44/ALDH, BD Transduction Laboratories). Для характеристики анализа использовали % позитивно окрашенных клеток, интенсивность окрашивания в баллах и общий балл по системе Klein M. et al. Для сравнений между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовался коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$) (ПО Statistica 13.0 (StatSoft)).

Результаты: Анализ образцов показал наличие экспрессии ALDH в паренхиме опухоли в 12 (85,71%) образцах. Из них в 5 (42%) позитивно окрашивались $\leq 30\%$ клеток паренхимы, в 5 (42%) — от 30 до 60% клеток, в 2 (16%) — более 60%. Интенсивность окрашивания была средней в большинстве случаев (66,7%). Общий балл ALDH составил 2 в 33% случаев, 3 в 16%, 4 в 16%, 6 в 33%. В стромах в большинстве случаев отмечалось умеренное очаговое окрашивание ALDH.

Во всех изученных образцах наблюдалась экспрессия CD44 в паренхиме. 30% и менее клеток окрашивались в 7 образцах, 30–60% — в 3, более 60% — в 6. Интенсивность окрашивания была средней в 10 (62,5%) случаях. Общий балл CD44 составил 2 в 37,5%, 3 — в 25%, 4 — в 12,5%, 6 — в 25% случаев. Окрашивание стромы на CD44 варьировало от слабого до яркого, диффузного. В нескольких образцах была выявлена экспрессия CD44 и ALDH в клетках эндотелия капилляров опухоли, а также строме на границе с паренхимой.

Экспрессия CD133 в паренхиме была выявлена только в 9 случаях, при этом в 8 из них — менее 10% с общим баллом 2–3, и только в 1 случае — 90% с высокой интенсивностью и общим баллом 9. Данный образец был взят у пациентки со светлоклеточной опухолью, у которой, несмотря на Ia стадию болезни, отсутствие асцита и низкий уровень CA125, развился рецидив через 2 месяца после окончания первой линии ХТ. Экспрессия CD133 в стромах не наблюдалась ни в одном образце.

Мы установили положительную корреляцию между показателями окрашивания на CD133 и интенсивностью окраски ALDH ($r = 0,73$, $p < 0,05$), а также отрицательную корреляцию между количеством CD44 клеток в паренхиме и стадией РЯ ($r = -0,55$, $p < 0,05$). ALDH-позитивное окрашивание стромы было более выраженным у пациенток, у которых рецидив заболевания развился менее чем через 6 месяцев после окончания ХТ, в сравнении с остальными пациентками ($p = 0,045$).

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о наличии и сочетании различных признаков стволовости в ткани первичной опухоли РЯ. Для характеристики стволовых признаков рекомендуем использование трех стволовых маркеров.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90011.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ 3С СТАДИИ

Авторы: А.В. Шелехов^{1,2,3}, В.В. Дворниченко^{1,2,3}, Р.И. Расулов^{1,2,3}, С.И. Радостев¹, Д.Д. Моринов¹, А.А. Медведников^{1,2}, И.В. Ушакова^{1,3}, С.В. Козьмин¹, С.М. Пленкин¹, А.Г. Захаров¹, Н.А. Николаева¹, А.А. Литвинцев¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Областной диспансер», Иркутск; 2. ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск; 3. Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск

Эл. почта: avshirkru@yandex.ru

Цель: Рациональное составление плана лечения рака яичников 3С стадии.

Материалы и методы: Исследование выполнено на базе ГБУЗ ООД г. Иркутска, период работы 2013–2020 гг. В исследование было включено 121 пациент, с диагнозом рак яичников 3С стадии, которые были распределены на 2 группы:

Группа клинического сравнения (ГКС): пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии — 53 человека, где выполнена интервальная субоптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника.

Основная группа (ОГ) — пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии ($n = 68$), где выполнялась циторедуктивное вмешательство в объеме полной или оптимальной циторедукции, включающее не только экстирпацию матки с придатками, оментэктомия, но и удаление части органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Основная группа подразделялась на основную группу 1 (ОГ 1) и основную групп 2 (ОГ 2).

Основная группа 1 — пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии ($n = 39$), при индексе перитонеального канцероматоза более 14, где выполнялась схема интервальной циторедукции.

Основная группа 2 — пациентки, с диагнозом рак яичников III С стадии, ($n = 29$), при индексе перитонеального канцероматоза менее 14, где выполнялась схема первичной циторедукции с технологией ГИИХ и 6 курсов адъювантной химиотерапии.

Результаты: При анализе продолжительности операции, медианы ИПК, количества послеоперационных дней, в последовательности ГКС — ОГ 1 — ОГ 2, происходит увеличение медианы продолжительности операции ($p = 0,005$), индекса перитонеального канцероматоза ($p = 0,009$), послеоперационного периода ($p = 0,011$), что свидетельствует о более затруднительных условиях для выполнения циторедукции в ОГ 2 и продолжительной процедуре ГИИХ, более продолжительном периоде реабилитации.

Онкогинекология

Рецидив в послеоперационном периоде в контрольной группе наступал на $10 \pm 1,3$ месяц, в то время как в ОГ 1 и ОГ 2 на $13 \pm 1,5$ месяц и $19 \pm 6,3$ месяц соответственно. При попарном анализе полученных результатов по критерию Breslow (Generalized Wilcoxon) $p = 0,059$ (ГКС/ОГ 2) и $p = 0,046$ (ГКС/ОГ 1).

В случае же удаления из результатов исследования пациентов с платинорезистентным раком в ОГ 1 и ОГ 2, анализ безрецидивной выживаемости показал, что в первые 6 месяцев в группах ГКС — ОГ 1 — ОГ 2 этот показатель составил соответственно 63,2% — 88,0% — 90,4%. Одногодичная безрецидивная выживаемость соответственно равнялась 37,5% — 63,2% — 60,1%, что в абсолютных числах составило 32 человека в группе контроля (у 62,5% в группе рецидив возник в первый год) и 11 7 человек в ОГ 1 и ОГ 2.

Сравнительный анализ результатов показал статистические различия по трем параметрам по всем парам в сравнении с группой контроля: Log Rank (Mantel–Cox) $p = 0,013$ (ГКС/ОГ 2) и $p = 0,048$ (ГКС/ОГ 1) Breslow (Generalized Wilcoxon) $p = 0,004$ (ГКС/ОГ 2) и $p = 0,003$ (ГКС/ОГ 1) Tarone–Ware $p = 0,006$ (ГКС/ОГ 2) и $p = 0,009$ (ГКС/ОГ 1).

Заключение: Индекс перитонеального канцероматоза является важным показателем, определяющим план лечения и прогноз при распространенном раке яичников. Выполнение полной циторедукции с применением процедуры ГИИХ как на 1 этапе комплексного лечения рака яичников, так и в режиме интервальной циторедукции, достоверно увеличивает процент безрецидивной выживаемости в сравнении с выполнением интравальной субоптимальной циторедукции. Однако, процент послеоперационных осложнений и койко-день достоверно увеличивается при выполнении первичной полной циторедукции. Общей выживаемость имеет тенденцию к увеличению при использовании первичной полной циторедукции, однако данное предположение нуждается в увеличении медианы наблюдения.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ: ПОИСК МЕХАНИЗМОВ ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Авторы: О. В. Курмышкина¹, П. И. Ковчур¹, А. А. Богданова^{1,2}, Т. О. Волкова¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск; 2. ФГБУН «Институт биологии КарНЦ» РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск

Эл. почта: studioza@mail.ru

Цель: Сравнить транскриптомные профили раннего инвазивного рака шейки матки (РШМ) и предшествующей

ему пре-инвазивной неоплазии тяжелой степени; выявить гены и сигнальные пути, активность которых различается между инвазивной и неинвазивной стадиями развития РШМ и которые имеют отношение к процессам инвазии и метастазирования, в том числе ангиогенезу, эпителиально-мезенхимальному превращению (ЭМП) и воспалению.

Материалы и методы: В работе были использованы образцы нормального цервикального эпителия, ВПЧ () цервикальных интраэпителиальных неоплазий тяжелой степени (ЦИН2-3, включая рак *in situ*) и плоскоклеточной карциномы шейки матки I–II стадий (включая микроинвазивный рак IA1 стадии), полученные в ходе хирургической операции. Исследование транскриптома проводилось методом РНК-секвенирования на платформе Illumina.

На основе выявленных дифференциально экспрессированных генов (DEG) был проанализирован спектр задействованных сигнальных путей, а также сеть белок-белковых взаимодействий (PPI network) с использованием инструментов Gene Ontology (GO), KEGG PATHWAY, SPEED, STRING. Несколько маркеров ангиогенеза и ЭМП были выбраны для определения уровня экспрессии методами ПЦР в «реальном времени» и проточной цитометрии (с использованием диссоциированных образцов ткани).

Результаты: Обнаружено 201 DEG ($FDR < 0,05$), из них экспрессия 49 генов была повышена, а 152 — понижена в образцах инвазивного РШМ относительно ЦИН2-3. GO анализ показал обогащение 30 сигнальных путей, из которых существенная часть ассоциирована с ангиогенезом, морфогенезом сосудистой системы, эпителиальной дифференцировкой, а также с ответом на стресс и внешние стимулы, в том числе патогенного происхождения. Действительно, значительную долю DEG составляли гены-регуляторы ангиогенеза, ремоделирования цитоскелета и межклеточного матрикса, ЭМП, клеточной адгезии и миграции, в том числе компоненты WNT-, TGFBR-, SHN- и Hippo путей. Также отмечалось вовлечение значительного числа генов, связанных с воспалительным и противовирусным иммунным ответом, в том числе относимых к врожденной системе распознавания нуклеиновых кислот и интерфероновому ответу, что было подкреплено результатами STRING анализа.

Подтверждено избирательное подавление экспрессии маркеров эпителиальной (эпидермальной) дифференцировки и избирательное увеличение экспрессии мезенхимальных маркеров в процессе перехода от ЦИН к инвазивному раку, что может свидетельствовать об эпителиально-мезенхимальной пластичности ВПЧ () РШМ. KEGG анализ выявил 5 значимых сигнальных путей: «DNA replication», «Influenza A», «Axon guidance», «Pyrimidine metabolism», «Renin secretion» ($FDR < 0,05$). В основе наблюдаемых при переходе к инвазивному росту изменений транскриптома, согласно SPEED, были определены TLR-, MAPK-, TNFa-, IL1-и WNT-зависимые механизмы. С помощью цитометрии дополнительно продемонстрирована специфичность изменений клеточной экспрессии трех маркеров ангиогенеза/ЭМП (HGFR, VEGFR3, SNAI2) в зависимости от уровня лимфоцитарного инфильтрата.

Заключение: Полученные данные указывают на ключевую роль про-ангиогенных и про-ЭМП механизмов, ассоциированных с хроническим воспалением, в индукции инвазии и дальнейшем метастазировании РШМ. Описанные сигнальные пути предлагают спектр новых потенциальных молекулярных мишеней, что имеет значение для исследований, направленных на развитие методов диагностики и лечения вирус-ассоциированного рака.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 0752-2020-0007; тема № АААА-А20-120070290151-6).

ЧАСТОТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДРАЙВЕРНЫХ МУТАЦИЙ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ НАРУЖНЫХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНАХ

Авторы: К.В. Меньшиков^{1,3}, А.В. Султанбаев^{1,2}, К.Т. Ахметгареева^{1,3}

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа; 2. ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» МЗ РБ, Уфа; 3. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РБ, Уфа

Эл. почта: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com

Цель: Оценить частоту встречаемости драйверных мутаций у пациенток с плоскоклеточным раком вульвы.

Материалы и методы: На базе Республиканского клинического онкологического диспансера в период 2019–2020 гг. оценивались блоки опухолей 53 пациенток с диагнозом плоскоклеточный рак вульвы. Все образцы опухолевой ткани были направлены на генетическое консультирование. Определялось наличие микросателлитной нестабильности (MSIh) и потери гетерозиготности в гене TP53, наличие мутаций в генах KRAS и BRAF.

Результаты: В период январь–май 2020 в 8 хирургическом отделении Республиканского клинического онкологического диспансера были прооперированы 53 пациентки. Средний возраст составил 66,6 лет. Первичные опухоли диагностировались в 46 случаях (86,79%), рецидивные в 7 (13,20%). По системе TNM диагнозы составили следующую картину: T2N0M0 — 45,09%, T1N0M0 — 23,52%, T3N1M0 — 9,80%, T2N1M0 — 3,92%, T2N2M0 — 3,92%, T2NxM0 — 3,92%, T3N0M0 — 1,96%, T3N2M0 — 1,96%, T3N1M1 — 1,96%, T1N2M0 — 1,96%, T2N1M1 — 1,96%. В 30 случаях, в качестве хирургического лечения была выбрана вульвэктомия; вульвэктомия в сочетании с односторонней лимфадэнэктомией была выполнена 19 пациенткам; гемивульвэктомия — в 2 случаях лечения, вульвэктомия с биопсией сторожевого лимфатического узла была проведена у 2 женщин. Послеоперационный период проходил без осложнений. Дистанционная лучевая терапия проводилась у 24 пациенток. Все опухолевые образцы были консультированы генетиком. Наличие мутаций в гене KRAS была определена в 1 случае, BRAF-0. Микросателлитная нестабильность была обнаружена

в 45,3% всех случаев. Мутация в гене TP53 выявлена в 33 случаях (62,3%), из них 19 (57,6%) p72R в гомозиготном состоянии, 11 (33,3%) p72R в гетерозиготном состоянии, 3 (9,1%) R248Q в гетерозиготном состоянии.

Заключение: Опухолевые заболевания женских наружных половых органов являются редкими, однако, характеризуются агрессивным течением и склонностью к быстрому метастазированию. Определение драйверных мутаций является ключевым фактором. Он позволяет персонализировать подход к лечению данной нозологии, предупредить развитие распространенного и метастатического процесса у пациенток.

ОЦЕНКА ОПИОИДСБЕРЕГАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Авторы: И.Е. Седаков^{1,2}, Е.И. Шпаков¹, А.Н. Заика^{1,2}, Я.И. Карпенко¹, Р.А. Аль Барзуги², Шевцов А. А¹

Место работы: 1. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря МЗ ДНР, Донецк; 2. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

Эл. почта: aleksandr.zaika.1973@mail.ru

Цель: Определить зависимость в назначении наркотических анальгетиков и продленной внутривенной инфузии лидокаина у пациентов получивших оперативное лечение в объеме расширенной гистэректомии.

Материалы и методы: На базе РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря за период с 2014 по август 2019 года был проведен ретроспективный анализ 141 истории болезни пациентов онкогинекологического профиля, получивших оперативное лечение в объеме пангистерэктомии либо гистэректомии. Пациентки были распределены на две группы сравнения. Критерием распределения служило назначение в послеоперационном периоде продленной внутривенной инфузии лидокаина.

Между группами пациенток не было статистически значимых различий по возрасту, массе тела, расовой принадлежности и физическому статусу по классификации ASA. Пациенткам первой группы (n=98) проводилась плановая анальгезия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) или парентеральной инфузией перфолгана (при наличии противопоказаний к назначению НПВС), с дополнительным парентеральным назначением промедола по требованию при терапии прорыва болевого синдрома. Женщины второй группы (n=43) дополнительно получали продленную внутривенную инфузию 1% раствора лидокаина в дозировке 1 мг/кг/ч (82,8 ± 16,08 мл/ч) в течение двух послеоперационных суток.

Результаты: Необходимость назначения промедола в группе пациенток, получающих анальгезию НПВС, возникла

Онкогинекология

в 44 случаях (37,28%) в течение 24 ч послеоперационного периода. На фоне продолжающейся инфузии лидокаина пик болевого синдрома в первые послеоперационные сутки и назначение опиоидных анальгетиков регистрировали у 15 больных (27,78%). В течение вторых послеоперационных суток наркотические анальгетики были назначены в 12 случаях (10,16%), в группе лидокаина — 2 (3,7%). Потребность в назначении опиоидных анальгетиков на фоне продленной инфузии лидокаина в первые послеоперационные сутки была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной на 32,84% ($p < 0,034$), в последующие 48 ч — на 47,2% ($p = 0,274$).

Заключение: Назначение продленной внутривенной инфузии лидокаина в послеоперационном периоде достоверно позволяет снизить частоту назначения наркотических анальгетиков и их среднесуточную дозу введения в течение первых послеоперационных суток у пациенток онкогинекологического стационара.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАКА ВУЛЬВЫ У ПАЦИЕНТОВ РЕСПУБЛИКАНСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА Г. УФЫ

Авторы: К.В. Меньшиков¹, А.В. Султанбаев², В.А. Пушкарев², И.А. Меньшикова¹, Д. О. Липатов¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; 2. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

Эл. почта: i-menshikova@bk.ru

Цель: Изучить распространение рака вульвы среди пациентов, наблюдавшихся в онкодиспансере г. Уфы.

Материалы и методы: У 324 пациента гинекологического отделения ГБУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава РБ (г. Уфа) находившихся на стационарном лечении в период с 2015 по 2019 года проведен ретроспективный анализ клинического течения злокачественных опухолей наружных половых органов.

Результаты: По литературным данным и результатам статистических отчетов по изучению онкологической заболеваемости женщин в Республике Башкортостан, показано, что наибольший удельный вес (42,7%) имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. При этом опухоли половых органов составляют 19,6% всех злокачественных новообразований у женщин.

Рак вульвы (РВ) — злокачественное новообразование женских половых органов, поражающее область наружных гениталий. Чаще всего патологический процесс располагается в малых и больших половых губах, клиторе.

За последние 5 лет в Башкортостане было выявлено 324 случая рака вульвы, в среднем 60 случаев заболевания в год. В 2015 году РВ был диагностирован у 64 женщин, в 2016 — у 65. В 2017 году наблюдались 62 пациентки с РВ. Введение ежегодной обязательной диспансеризации на-

селения в возрасте старше 50 лет привело к выявлению различных заболеваний на ранних стадиях. Такие меры повлияли и на выявление РВ в стадии *in situ*, и в I стадии. В 2018–2019 годах РВ был обнаружен у 66 и 67 женщин, соответственно. При исследовании было установлено, что 74% пациенток с РВ были старше 60 лет, у женщин молодого возраста (до 40 лет) — в 2% случаях. Среди всех обследованных больных рак *in situ* был обнаружен у 7% женщин, I стадия выявлялась у каждой пятой больной (22,4%), II стадия — у каждой третьей пациентки (33,4%). Наибольший удельный вес представляла группа больных с III стадией заболевания — 35,6%, IV стадию выявили у 1,5% пациенток.

Заключение: Таким образом, у жителей Республики Башкортостан на долю рака вульвы приходится, в среднем, от 4 до 8% среди всех злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин. Женщины в возрасте старше 50 лет имеют высокие риски развития данной патологии. И своевременная диагностика данного заболевания позволит снизить неблагоприятные прогнозы, повысить продолжительность и качество жизни больных раком вульвы.

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ ПО ДАНЫМ БЕЛОРУССКОГО КАНЦЕР- РЕГИСТРА

Авторы: Т.М. Литвинова¹, А.Е. Океанов², О.П. Матылевич², Л.Ф. Левин², С.А. Демидова¹

Место работы: 1. Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь; 2. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинский радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Эл. почта: doctor.litvinova@gmail.com

Цель: Оценить по Белорусскому канцер-регистру (БКР) эпидемиологические показатели карциносаркомы эндометрия (КЭ) в стране и по её регионам.

Материал и методы: Из БКР взяты данные о 748 больных с гистологически верифицированной КЭ за 1989–2019 гг. В 42,9% случаев была I стадия, в 14,6% — II; 24,7% — III; 10,0% — IV. По стандартным формулам рассчитаны по годам грубый интенсивный показатель заболеваемости (ГИПЗ), грубый интенсивный показатель смертности (ГИПС), одногодичная летальность и 5-летняя скорректированная выживаемость (5-СВ).

Результаты: Заболеваемость КЭ в стране варьировала от 0,13 0/000 до 0,95 0/000, с максимумом 1,13 0/000. Болели женщины в возрасте 51,3–66,8 лет. ГИПС варьировал от 0,09 0/000 до 0,47 0/000, при максимуме — 0,53 0/000. ГИПЗ вырос в 7,3 раза, ГИПС — в 5,2. Одногодичная летальность уменьшилась с 28,6% до 21,1%. Выживаемость в стране была рассчитана за 4 периода с 2000 по 2004 годы (I),

2005–2009 (II), 2010–2014 (III), 2015–2019 (IV). За I период 5-СВ составила 51,9%; II — 37,6%; III — 47,1%; IV — 38,2%. В Брестской области заболело 96 женщин. Первая стадия имела место в 36,5% случаев, II — 13,5%, III — 24,0%, IV — 12,5%. ГИПЗ варьировал от 0,0 0/000 до 0,69 0/000, при максимуме 1,23 0/000. ГИПС увеличился с 0,13 0/000 до 0,27 0/000, при максимуме 0,66 0/000. Показатель 5-СВ был равен в I периоде 0%, во II — 27,9%, III — 45,0%, IV — 50,1%. ГИПЗ вырос в 5,3 раза, ГИПС — в 2,0 раза.

В Витебской области зарегистрировано 82 пациентки с КЭ I стадии в 46,3% случаях, II — 11,0%, III — 36,6%, IV — 6,1%. ГИПЗ варьировал от 0,0 0/000 до 0,8 0/000, при максимуме 1,08 0/000. ГИПС вырос с 0,13 0/000 до 0,48 0/000, при максимуме 0,63 0/000. Показатель 5-СВ составил в I периоде 47,1%; II — 48,0%; III — 46,6%; IV — 41,4%. ГИПЗ вырос в 6,0 раз, ГИПС — 3,7 раз.

В Гомельской области заболело КЭ 92 женщины: I стадия была у 47,8% больных; II — 20,7%; III — 17,4%; IV — 5,4%. ГИПЗ варьировал от 0,45 0/000 до 0,27 0/000, при максимуме 1,71 0/000. ГИПС увеличился с 0,11 0/000 до 0,27 0/000, при максимуме 0,66 0/000. Выживаемость составила за I период 60,0%, II — 38,2%, III — 61,6%, IV — 27,4%. ГИПЗ уменьшился в 1,7 раза, ГИПС — увеличился в 2,2 раза.

В г. Минске обнаружена КЭ у 193 женщин: I стадия имела место в 45,7% случаев, II — 12,2%, III — 24,4%, IV — 15,7%. ГИПЗ варьировал от 0,12 0/000 до 1,66 0/000, при максимуме 1,67 0/000. ГИПС увеличился с 0 0/000 до 0,64 0/000, при максимуме 0,83 0/000. Показатель 5-СВ в I периоде составил 53,0%, II — 13,6%, III — 41,9%, IV — 46,0%. ГИПЗ вырос в 13,8 раз, ГИПС — в 5,8.

В Минской области заболело 146 женщин: I стадия имела место у 40,4% больных, II — 11,0%, III — 25,3%, IV — 12,3%. ГИПЗ варьировал с 0,12 0/000 до 1,33 0/000 с максимумом 1,62 0/000. ГИПС изменялся с 0,12 0/000 до 0,53 0/000 при максимуме 1,33 0/000. В I периоде 5-СВ составила 56,2%; II — 53,0%; III — 55,3%; IV — 37,1%. ГИПЗ вырос в 10,1 раза, ГИПС — в 4,4.

В Могилевской области заболело 55 женщин: I стадия была у 52,7% больных, II — 14,5%; III — 21,8%; IV — 3,6%. ГИПЗ варьировал от 0,15 0/000 до 0,72 0/000, с максимумом 1,43 0/000. ГИПС не превышал 0,53 0/000 и изменился с 0 0/000 до 0,36 0/000. ГИПЗ вырос в 4,8 раза, ГИПС — в 2,4. Показатель 5-СВ за I период составил 50,0%; II — 62,5%; III — 40,8%; IV — 37,1%.

Общее число заболевших в Гродненской области составило 80 женщин: I стадия была у 32,5% больных, II — 25,0%; III — 23,8%; IV — 2,5%. ГИПЗ увеличился с 0,16 0/000 до 0,72 0/000 и вырос в 4,5 раза. ГИПС варьировал с 0,16 0/000 до 0,7 0/000 при максимуме 0,72 0/000. ГИПС вырос в 4,5 раза. Выживаемость за I период составила 54,7%; за II — данных не было; III — 40,6%; IV — 40,8%.

Заключение: За 31 год по данным БКР заболеваемость КЭ в РБ выросла в 7,3 раза, смертность — в 5,2, при максимальном росте в г. Минске. Показатель 5-СВ снизился с 51,9% до 38,2%, что свидетельствует о необходимости создания новых технологий для лечения КЭ.

■ Онкоурология

ВЫБОР МЕТОДА ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Автор: Е. С. Филимонова

Место работы: Белорусский Государственный Медицинский университет, Минск

Эл. почта: elena.filimonova.med@yandex.ru

Цель: Снизить риск развития периоперационных осложнений и улучшить функциональные результаты органосохраняющей операции (ОСО) при планировании хирургической техники методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Материалы и методы: Материалом для проспективного клинического исследования послужили данные о пациентах ($n = 128$) с локализованным почечно-клеточным раком (T1N0M0). Оценка функции почки выполнялась в раннем и позднем постоперационных периодах, а также через 6 и 12 месяцев после проведения операции. Оценка осложнений выполнялась по классификация хирургических осложнений Clavien–Dindo. Изучение основных характеристик опухолевого процесса до операции выполнялось с помощью визуализационных данных МСКТ.

Результаты: Разработан диагностический комплекс оценки основных характеристик опухолевого новообразования почки при выборе метода органосохраняющей операции (резекции или энуклеорезекции), применение которого оказывает статистически значимое влияние на уменьшение показателей длительности хирургического вмешательства ($p = 0,001$), тепловой ишемии почки ($p = 0,002$), объема интраоперационной кровопотери ($p < 0,001$), частоты изменения техники оперативного вмешательства ($p < 0,05$) и развития периоперационных осложнений ($p = 0,042$) при выполнении ЭрП по сравнению с классическим вариантом ОСО.

Заключение: При оценке степени сложности выполнения ОСО и определения вероятности развития периоперационных осложнений при выборе метода ЭрП следует учитывать пороговое значение диаметра опухоли почки, отсутствие поражения медиального края почки и среднего сегмента, наличие неповрежденной плотной псевдокапсулы, оценивать плотностные характеристики внутренней структуры новообразования и распространенность за пределы собственной капсулы почки, а также исследовать компрессию ЧЛС для выделения лиц с низкой вероятностью развития периоперационных осложнений.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО- КЛЕТОЧНОГО РАКА

Авторы: М. Н. Тилляшайхов¹, Р. М. Тилляшайхова², Ш. Х. Юсупов²,
Л. Т. Газиев¹

Место работы: 1. Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан; 2. Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Эл. почта: turgunovich@mail.ru

Цель исследования: Улучшение результатов лечения больных почечно-клеточным раком посредством разработки персонализированного подхода к диагностике и лечению, основанной на определении прогностических факторов.

Материалы и методы: Для изучения причины и условий генерализации у больных ПКР, проведен 150 больных, ранее подвергавшихся оперативному лечению. Во время исследования были изучены такие гистологические показатели как: степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия, соотношение паренхимы к строме опухоли, инфильтрация опухоли лимфоцитами. ИГХ исследование было проведено в целях определения следующих рецепторов: PD-1/PD-L1, mTOR, VEGF-A, KIT.

Результаты: Наличие инвазии опухоли в лимфатические и венозные сосуды органа с высокой вероятностью являлся признаком способствующим ранней прогрессии опухоли ($RR = -19,771$, $p < 0,001$). Еще одним неблагоприятным признаком обнаруживаемый с опытным патоморфологом является соотношение стромы к паренхиме опухоли ($RR = -17,693$, $p < 0,001$). Инфильтрация опухоли лимфоцитами наоборот является высокодостоверным благоприятным признаком и чаще встречалась у больных с длительной ремиссией ПКР ($RR = 16,454$, $p < 0,001$).

Нами изучались закономерности прогрессирования ПКР. Предполагалось, что характер корреляционных связей между клиничко-морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими характеристиками может иметь прогностическое значение в развитии раннего прогрессирования заболевания ($r = 0,001$).

При ретроспективном анализе имелась корреляционная связь между такими данными как мультифокальный рост опухоли, инвазия опухолевой тканью лимфоваскулярной системы, со скудной стромой и отсутствием инфильтрации опухоли лимфоцитами. Все эти признаки являлись высоко-достоверными неблагоприятными гистологическими симптомами. Инфильтрация опухоли лимфоцитами являлась признаком высокой иммунологической защиты организма, создавая своеобразный барьер экспансии опухоли. ИГХ позитивный статус: экспрессия PD-1/PD-L1, mTOR, VEGF-A и KIT, является весьма неблагоприятным признаком, повышающий риск прогрессирования опухоли в послеоперативное лечение.

Заключение: Таким образом, в нашей работе показано, что характер корреляционных отношений между молекулярно-биологическими и клиничко-морфологическими характеристиками опухоли отражает ее биологические потенции и свидетельствует о способности к раннему прогрессированию.

кулярно-биологическими и клиничко-морфологическими характеристиками опухоли отражает ее биологические потенции и свидетельствует о способности к раннему прогрессированию.

ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА В УСЛОВИЯХ ПЕРВОЙ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ COVID-19

Авторы: А. М. Беляев, А. К. Носов, Х. Н. Байрамов, Р. И. Рябинин,
Н. А. Щекутеев, А. Э. Саад, М. В. Беркут

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

Эл. почта: berkutv91@gmail.com

Цель: Оценка краткосрочных результатов и изменений онкоурологической службы на фоне первой волны пандемии COVID-19 на примере работы одного стационара.

Материалы и методы: Проанализированы результаты госпитализации пациентов в хирургическое отделение онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ за период 16 марта по 18 мая 2020 года. Всего выполнено 96 плановых госпитализаций (81,25% мужчин, 18,75% женщин), из которых плановое хирургическое лечение онкоурологической патологии выполнено у 76 пациентов (79,2% случаев).

Конечной точкой исследования стал 30-дневный период наблюдения, с оценкой частоты летальных исходов с подтвержденными случаями SARS-CoV-2 после оперативного вмешательства. Дополнительно были проанализированы факторы риска вероятности инфицирования SARS-CoV-2 в условиях стационара. Статистический анализ (тест Стьюдента, Манна-Уитни, критерий Фишера, ROC-анализ) проведен с использованием программы STATISTICA (версия 10; StatSoft Inc., США), JASP (версия 0.11.1, Нидерланды).

Результаты: За указанный период времени инфекция COVID-19 выявлена — 11,5% случаев ($n = 11$), из них мужчин — 12,82% случаев ($n = 10$), женщин — 5,55% ($n = 1$) случаев. Смертность за время госпитализации составила 3,13% случаев ($n = 3$), и 2,08% ($n = 2$) после выписки из стационара в период 30-дневного наблюдения. Средняя продолжительность пребывания пациента до операции в группе без подтвержденного диагноза COVID-19 составила $1,78 \pm 1,74$ койко/дней, после операции $7,32 \pm 7,7$ койко/дней.

Средняя продолжительность пребывания пациента до операции в группе с подтвержденным диагнозом COVID-19 составила $2,22 \pm 1,64$ койко/дней, после операции $12,2 \pm 8,9$ койко/дней. По результатам ROC-анализа влияние продолжительности послеоперационного периода явилось наиболее значимым фактором риска инфицирования SARS-CoV-2 в стационаре: при продолжительности послеоперационного периода более 6 — суток

риск присоединения COVID-19 составляет 79,7% (ДИ 95% 0,058–0,743). Остальные факторы риска инфицирования COVID-19 в послеоперационном периоде (пол, ASA балл, индекс массы тела) не показали своего значимого влияния.

Заключение: Проведение онкоурологических вмешательств в условиях пандемии COVID-19 может быть осуществлено только при пересмотре стратегии сортировки клинических случаев по тяжести основного заболевания при строгом соблюдении клинических рекомендаций и доказательной медицинской базы. Дополнительной опцией для снижения нагрузки на систему здравоохранения и уменьшения вероятности присоединения SARS-CoV-2 могут стать принципы fast track, направленные на ускоренное послеоперационное восстановление пациентов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО И МЫШЕЧНО- НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПОМОЩЬЮ СПЕКТРОСКОПИИ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА (РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ)

Авторы: В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев

Место работы: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Эл. почта: margaritagilmanova@mail.ru

Цель: Провести сравнительную спектроскопическую характеристику мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП) и мышечно-инвазивного рака (МИРМП).

Материалы и методы: Был изучен материал, полученный у 75 пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря (муж. — 57, жен. — 18), находившихся на обследовании и лечении в онкологическом отделении Клиники БГМУ. Были исследованы опухолевые ткани мочевого пузыря, удаленные в ходе операции ТУР мочевого пузыря и радикальной цистпростатвезикулэктомии. Образец опухолевой ткани: без пробоподготовки. Исследование образцов проводилось на аппарате Horiba Scientific. Конфигурация: длина волны 785 нм, решетка 1200 gr/mm, фильтр 100%, конфокальное отверстие 300 мкм. Время интегрирования 50 с. Анализ спектральных данных проводился с использованием программного обеспечения Spectragryph.

Результаты: Было выявлено, что раман-флуоресцентные спектры образцов рака мочевого пузыря содержат ярко выраженные пики в диапазоне 500–2500 см⁻¹. Следует отметить высокую интенсивность пиков 750 см⁻¹ (тимин), 1000 см⁻¹ (фенилаланин), 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот). Кроме того, наблюдается существенное увеличение интенсивности пиков в области 850 см⁻¹, 1250 см⁻¹ (связь C—NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), а также 1660 см⁻¹ (связь амидов I: C=O белков, α-спиральная конформация, C=C-связь липидов). Сравнение полученных данных показало, что интенсивность пиков в образцах ткани с МИРМП значительно выше, чем в образцах с МНИРМП.

При этом особенно яркое различие наблюдается в области 1000 см⁻¹, 1250 см⁻¹, 1660 см⁻¹.

Заключение: Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности использования в алгоритме диагностики опухолей мочевого пузыря метода раман-спектроскопии.

ИММУНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

Авторы: А.С. Калпинский², И.В. Мыслевцев¹, А.Н. Андрианов¹, К.М. Ньюшко², М.П. Головащенко², Н.В. Воробьев², Я.Л. Красная¹, И.Х. Ширукова¹, Е.Ю. Усанова¹

Место работы: 1. АНО ЦКБ Святителя Алексия, Москва; 2. МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва

Эл. почта: moi2003@mail.ru

Цель: Оценка эффективности и переносимости терапии больных мПРК иммуно-онкологическими препаратами.

Материалы и методы: Терапию иммуно-онкологическими препаратами получили 42 больных мПРК в период с июля 2019 года по июль 2020 года. Комбинированную иммунотерапию первой линии получили 18 больных, 7 (39%) больных мПРК неблагоприятного прогноза и 11 (61%) больных промежуточного прогноза.

Монотерапию ниволумабом получили 24 больных: 18 (75%) больных во 2 линии, 6 (25%) — в 3 и более линии. Метастатическое поражение головного мозга диагностировали у 5 (27,7%) больных в группе комбинированной терапии. У всех больных по данным гистологического исследования подтвержден светлоклеточный ПКР. Медиана времени наблюдения составила 8,5 месяцев (1–12 месяцев). Медиана возраста — 61 (39–82) год.

Результаты: За время наблюдения умерло 4 (9,5%) пациента от прогрессирования заболевания: 2 (11%) больных из группы комбинированной терапии и 2 (8,3%) больных из группы монотерапии ниволумабом во 2 линии терапии. Частота объективных ответов в группе комбинированной терапии (после 4 введений): полный ответ — 1 (5%); частичный ответ (ЧО) и стабилизация — у 11 (61%) пациентов, прогрессирование у 4 (22,2%) больных. В группе монотерапии ниволумабом: ЧО и стабилизация у 16 (66,6%), прогрессирование у 8 (33,3%) больных. Иммуно-опосредованные нежелательные явления диагностированы у 5 больных (27,7%), получавших комбинированную терапию: иммуно-опосредованный гепатит 3 степени тяжести у 2 (11,1%) больных после 2 курсов комбинированной терапии; иммуно-опосредованный гипотиреоз 2 степени тяжести у 3 (33,3%) больных диагностирован.

Заключение: Полученные нами результаты соответствуют данным регистрационных клинических исследований у данной группы больных. Комбинированная иммунотерапия первой линии, иммунотерапия 2 и последующих линий продемонстрировали высокий уровень эффективности и безопасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Автор: Е.Я. Мозерова

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

Эл. почта: e.mozerova@gmail.com

Цель: Оценка результатов лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы: Для анализа использованы данные медицинской документации 53 пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавшие лучевую терапию в условиях радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (ЧОКЦОИЯМ) в период с 2016 по 2019 годы. Медиана наблюдения после завершения лучевой терапии составила 26 мес.

Средний возраст пациентов, получавших лучевую терапию, составил 64,9 лет, средний возраст на момент выполнения простатэктомии — 61,0 год. II стадия заболевания имела место у 75,5% больных, III и IV (за счет выявленного при гистологическом исследовании поражения регионарных лимфоузлов) стадии — 15% и 9,5% соответственно. Пациентам с III и IV стадиями заболевания послеоперационная лучевая терапия не проводилась. Медиана максимальных значений ПСА при рецидиве составила 2,32 нг/мл, медиана исходных значений ПСА — 12,85 нг/мл.

Медиана времени от РПЭ до рецидива составила 21 мес. (диапазон от 3 мес. до 8 лет), от РПЭ до начала лучевой терапии — 27 мес. (диапазон от 6 мес. до 15 лет), от момента установления рецидива до начала лучевой терапии — 2,5 мес. (диапазон от 1 дня до 12 лет). Биохимический рецидив имел место у 31 пациента (58,5%), морфологический — у 15 (28,3%). У 7 пациентов (13,2%) через 2–12 лет после установления биохимического рецидива был выявлен патологический очаг в ложе удаленной предстательной железы. Все пациенты получали 3D-конформную лучевую терапию. Суммарная очаговая доза 72 Гр подведена 69,9% пациентов, 70 Гр — 18,8%, 60–64 Гр — 11,3% пациентов.

Результаты: Запланированный курс лучевой терапии смогли завершить 52 пациента (98,1%), у одного пациента развилась острая задержка мочи, не купирующаяся консервативно и потребовавшая наложения цистостомы. Ранние токсические эффекты в виде цистита I–II степени развились у 22 пациентов (41,5%), ректита I–II степени — у 6 (11,3%), поздний геморрагический цистит отмечен у 2 пациентов (3,8%), поздний геморрагический ректит — у 1 (1,9%).

Медиана значений ПСА через 3 месяца после завершения лучевой терапии составила 0,03 нг/мл. Биохимический контроль достигнут у 49 (92,4%) пациентов. Генерализация

процесса за установленный период произошла у одного пациента с IV стадией заболевания (T3N1M0) через 6 лет после РПЭ и через 2 года после завершения лучевой терапии. Продолжающийся рост уровня ПСА после лучевой терапии значимо ассоциирован с исходной распространенностью процесса ($p = 0,001$).

Заключение: Лучевая терапия при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии является важным методом лечения, позволяющим достигнуть высоких показателей биохимического контроля при приемлемой токсичности. Адекватное дооперационное стадирование и проведение послеоперационной лучевой терапии в случаях, требующих ее назначения, может позволить в дальнейшем уменьшить частоту рецидивов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ (ОВ) В ИССЛЕДОВАНИИ III ФАЗЫ ARAMIS, В ХОДЕ КОТОРОГО ИЗУЧАЛИ ПРЕПАРАТ ДАРОЛУТАМИД (DARO) В ДОБАВЛЕНИИ К АНДРОГЕННОЙ ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (АДТ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НМКРРПЖ)

Авторы: Б.Я. Алексеев¹, Карим Физази², Нил Шор³, Теуво Л. Таммела⁴, Альбертас Улис⁵, Эгилс Вьяттерс⁶, С. Поляков⁷, Миндаугас Йевалтас⁸, Мурило Луз⁹, Ирис Кусс¹⁰, Мари-Од Ле Берр¹¹, Оана Петренчук¹², Амир Снапир¹³, Тони Сарапохья¹³, Мэтью Р. Смит¹⁴

Место работы: 1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; 2. Институт Густава Русси, университет Париж–Юг, Вилледжуиф, Франция; 3. Центр исследований в области урологии в Каролине, Миртл-Бич, Южная Каролина, США; 4. Университетская больница Тампере и университет Тампере, Тампере, Финляндия; 5. Национальный онкологический институт, Вильнюс, Литва; 6. Университетская клиническая больница имени Страдыня, Рига, Латвия; 7. Белорусский республиканский научно-практический центр онкологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь; 8. Литовский университет наук о здоровье, медицинская академия, Каунас, Литва; 9. Больница Эраста Гергнера, Куритиба, Бразилия; 10. Байер АГ, Берлин, Германия; 11. Байер Хелскеа САС, Лос, Франция; 12. Байер Хелскеа, Виппани, штат Нью-Джерси, США; 13. Орион Корпорэйшн Орион Фарма, Эспоо, Финляндия; 14. Онкологический центр центральной больницы штата Массачусетс, Бостон, штат Массачусетс, США

Введение: Препарат даролутамид (DARO) является ингибитором андрогеновых рецепторов (ИАР) с характерным строением и обладающий благоприятным профилем безопасности; препарат одобрили для лечения пациентов с нМКРРПЖ после достижения статистической достоверности увеличения выживаемости без метастазирования по сравнению с плацебо (РВО) в исследовании III фазы

ARAMIS: медиана 40,4 месяца по сравнению с 18,4 месяца, соответственно (ОР 0,41; 95% ДИ 0,34–0,50; $P < 0,0001$). Публикуем окончательные результаты анализа ОВ, других вторичных конечных точек и обновленные результаты оценки безопасности.

Методы: 1509 пациентов с нмКРПЖ рандомизировали в соотношении 2:1 для получения препарата DARO 600 мг два раза в сутки ($n = 955$), либо РВО ($n = 554$) на фоне продолжения применения АДТ. Вторичные конечные точки включали ОВ, время до прогрессирования боли, до проведения первого курса цитотоксической химиотерапии и до первого симптоматического скелетного события. Анализ ОВ планировали проводить после регистрации приблизительно 240 летальных исходов. Вторичные конечные точки оценивали в иерархическом порядке.

Результаты: Финальный анализ проводили после регистрации 254 летальных исходов (15,5% пациентов в группе DARO и 19,1% пациентов в группе РВО). После расслепления результатов первичного анализа 170 пациентов перешли из группы РВО в группу DARO. Применении препарата DARO продемонстрировало статистически достоверный благоприятный эффект в отношении увеличения ОВ, который соответствовал снижению риска смерти на 31% по сравнению с группой РВО (ОР 0,69%; 95% ДИ 0,53–0,88; $P = 0,003$), даже несмотря на то, что большинство пациентов в группе плацебо (56%) получали последующую терапию даролутамидом или другими препаратами, продлевающими жизнь. Показатели остальных вторичных конечных точек были значительно увеличены с применением препарата DARO. Частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения, зарегистрированная у $\geq 5\%$ участников, была аналогична таковой, наблюдавшейся в ходе первичного анализа. Даролутамид продолжал демонстрировать $\leq 2\%$ разницы между группами даролутамида и плацебо для большинства НЯ. Усталость была единственным НЯ с частотой возникновения более 10% в группе даролутамида (13,2% против 8,3% в группе плацебо).

Заключение: Применение препарата DARO достоверно увеличивает показатель ОВ по сравнению с РВО у мужчин с нмКРПЖ. Кроме того, DARO по сравнению с РВО замедляет возникновение опосредованных заболеванием симптомов и увеличивает время до проведения последующей цитотоксической химиотерапии. При долгосрочном наблюдении профиль безопасности и переносимости препарата DARO был благоприятным и соответствовал таковому, установленному в ходе первичного анализа в исследовании ARAMIS.

ИММУНОТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА ПРИ РЕЦИДИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТА С ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Авторы: Е. В. Карабина, А. О. Пушкарченко, К. А. Коломейцев, А. А. Щукина, М. О. Чибисова, Т. М. Кабанова

Место работы: Тульский областной онкологический диспансер, Тула

Эл. почта: kev - 251@yandex.ru

Введение: К 2020 году накоплено ряд сведений, указывающих на появление дополнительного предиктивного фактора в виде высокого индекса массы тела (ИМТ), способного лучше идентифицировать когорту пациентов с наибольшим потенциальным выигрышем от ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ). Ожирение, представляющее собой серьезную медицинскую и социальную проблему, до определенного момента практически не изучалось с позиции влияния на противоопухолевый иммунный ответ. В 2019 году Rivadeneira DB и соавторы опубликовали результаты работы, в которой идентифицировали адипокин лептин в качестве мощного ремодулирующего опухолевое микроокружение агента, усиливающего метаболическую функцию Т-клеток (*in vitro* и *in vivo*). Однако в другом доклиническом исследовании было описано парадоксальное (как положительное, так и отрицательное) влияние ожирения на иммунные реакции, выражавшееся в истощении Т-клеток у мышей с разными моделями опухолей при участии лептин-опосредованной передачи сигнала, что в свою очередь приводило к более высокой PD1 экспрессии и увеличивало чувствительность к ИИКТ. Alain Gelibter высказали предположение о том, что ожирение следует рассматривать не как положительный прогностический фактор, а скорее, как посредник иммунной дисфункции и прогрессирования опухоли, на который можно успешно влиять путем ингибирования PD-1/PD-L1. В нескольких исследованиях, включавших пациентов с раком легких, меланомой, раком почек и другими заболеваниями, удалось выявить прямую связь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и улучшением общей выживаемости. К сожалению, сведения о корреляции между исходами применения ингибиторов иммунных контрольных точек и ИМТ при раке мочевого пузыря в настоящее время отсутствуют. Очевидным становится факт того, что ИМТ должен приниматься во внимание при стратификации пациентов в рандомизированных клинических исследованиях с целью снижения риска систематических ошибок при анализе их результатов. Кроме того, не менее важным представляется учет клинических случаев успешного применения ИИКТ у больных, страдающих раком мочевого пузыря, с высоким ИМТ.

Онкохирургия

Цель: Анализ результатов лечения пациента с рецидивным раком мочевого пузыря и высоким ИМТ.

Материалы и методы: Клинический случай. У пациента 62 лет в мае 2019 года выявлен рак мочевого пузыря T2N0M0. В клинике преобладали выраженные дизурические расстройства. По данным МРТ органов малого таза от 05.2019: опухоль купола мочевого пузыря 27 × 34 × 38 мм; 2-сторонняя паховая лимфоаденопатия до 20 мм; регионарные лимфатические узлы не увеличены. 09.07.2019 выполнена ТУР биопсия опухоли мочевого пузыря. Верифицирован папиллярный уротелиальный рак high grade с фокусами, подозрительными на инвазию в собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря, CPS = 70. При проведении РКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, данных за наличие метастазов не получено. Пациент страдал сопутствующей патологией: артериальной гипертензией 2 степени, 2 стадии, риск 4; атеросклерозом аорты, атеросклерозом коронарных артерий, НК 2А. ИМТ 39. С июля по сентябрь 2019 года проведено 3 курса химиотерапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно в 1 и 8 дни 21 дневного цикла и карбоплатин в 1 день AUC5 1 раз в 21 день. По данным МРТ органов малого таза от 19.09.2019 зафиксирована положительная динамика: уменьшение размеров опухоли мочевого пузыря до 20 × 27 × 11 мм; уменьшение паховых лимфатических узлов до 10 мм; 1 паховый лимфатический узел 16 × 20 мм. С сентября по ноябрь 2019 года проведено еще 3 курса полихимиотерапии по прежней схеме. Однако по данным МРТ органов малого таза от 12.12.2019 года выявлено прогрессирование заболевания: в левых отделах дна мочевого пузыря солидное образование 51 × 30 мм с вовлечением всех слоев стенок; множественные паховые лимфоузлы с 2 сторон до 10 мм по короткой оси. Учитывая наличие высокого индекса коморбидности, ожирение 4 степени, принято решение о назначении ИИКТ. С 28.12.2019 по 08.02.2020 проведены 3 курса пембролизумаба 200 мг в/в капельно. МРТ органов малого таза (MP томограммы, взвешенные по T1 и T2 ВИ в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях, толщиной срезов 4 мм 3 мм по DWI) от 30.03.2020: стенки мочевого пузыря равномерной толщины, с неровным внутренним контуром, без видимых объемных образований; видимые отделы обоих мочеточников не расширены; увеличенных лимфатических узлов не выявлено. На 8 неделе от начала проведения первой инфузии пембролизумаба появление генерализованной папулезной сыпи с обилием сливных элементов, занимавших более 30% площади поверхности тела, сопровождавшейся зудом, повышение температуры тела до 38 градусов по Цельсию на протяжении 3 дней, снижением общей активности. Назначены системные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 1 мг/кг (с распределением суточной дозы по циркадным ритмам), местные симптоматические средства, антигистаминные препараты, системная симптоматическая терапия. С первых дней применения назначенного лечения отмечалась положительная динамика. Введение пембролизумаба отложено до снижения степени проявления кожной

токсичности. Сразу после достижения положительного эффекта от назначенного лечения использовалось медленное снижение дозы системных ГКС — по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону). В течение 2 месяцев снижение дозы до 10 мг в сутки. Через 2,5 месяца системные ГКС отменены. 6 мая 2020 возобновлено введение пембролизумаба в дозе 200 мг. Проведено еще 3 введения пембролизумаба до 17.06.2020 года. Новых и рецидивирующих иммуноопосредованных нежелательных явлений отмечено не было. При очередном МРТ исследовании с в/в контрастированием от 6.7.2020 отмечена полная регрессия изменений в мочевом пузыре: сигнал от стенок восстановлен; отмечается небольшое утолщение стенки в левых отделах дна, с умеренно-неровным внутренним контуром, без ограничения диффузии; сохраняются множественные паховые и подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон без существенной динамики, до 10 мм по короткой оси, прежним количеством. Цистоскопия 26.08.2020: отек по правой и левой стенкам с переходом на треугольник Льео. Во время терапии преднизолоном отмечалось увеличение массы тела пациента со 110 до 150 кг. В июле 2020 года пациент принял решение о приостановке терапии ИИКТ с последующим динамическим наблюдением и лечением у диетолога и эндокринолога, направленным на снижение массы тела. Убедительных лабораторных, клинических и инструментальных данных за наличие эндокринопатий не получено. Принято решение о проведении дальнейшего динамического наблюдения.

Заключение: Данный клинический случай демонстрирует быстрый и стойкий полный ответ на иммунотерапию рецидивного рака мочевого пузыря у пациента с высокими значениями ИМТ и CPS. Влияние высокого ИМТ в качестве предиктора эффективности ИИКТ при раке мочевого пузыря требует дальнейшего изучения.

■ Онкохирургия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРОТОКОЛОВ УСКОРЕННОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЖЕЛУДКА

Авторы: Д. Н. Костромицкий, А. Ю. Добродеев, С. Г. Афанасьев, А. С. Тарасова

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Эл. почта: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Цель: Оценить возможность использования и переносимость методики ERAS у пожилых больных раком желудка.

Материалы и методы: В исследование включено 40 больных с морфологически верифицированным раком желудка,

которые проходили лечение в условиях отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с января 2016 года по декабрь 2018 года. По полу, возрасту, клинико-рентгенологическим параметрам больные обеих групп были сопоставимы. Средний возраст составил 71 (68–75) год. Больные были разделены на 2 группы — I группа с соблюдением протоколов ERAS (20 больных), II группа стандартного ведения послеоперационного периода (20 больных).

Хирургическое лечение в обеих группах проводилось лапароскопическим доступом. Объем оперативного вмешательства включал в себя 2 варианта — лапароскопическая субтотальная дистальная гастрэктомия либо лапароскопическая гастрэктомия. Лимфодиссекция во всех случаях проводилась в объеме D2. Протокол ведения пациентов группы быстрого восстановления был составлен из несколько пунктов, которые были разделены на пред-, интра- и послеоперационные, основанные на общих элементах программы ERAS, с предоперационной оптимизацией факторов риска (в том числе питание), уменьшение объема интра- и послеоперационной инфузии, применение раннего энтерального питания и сипингов, использование мультимодальной анальгезии с исключением опиоидов, удаление назо-гастральных зондов в течение 24 часов после операции и ранняя мобилизация пациентов.

Результаты: При анализе послеоперационного периода было установлено, что в группе ERAS длительность применения обезболивающей терапии была в 2 раза меньше относительно группы со стандартным ведением больных, 3 суток против 6 суток ($p < 0,01$). Так же отмечено более раннее восстановление перистальтики кишечника — через 23 (21 ± 5) часа в I группе и через 33 (27 ± 6) часа во II группе ($p < 0,01$). Благодаря применению протоколов быстрого восстановления средний койко-день составил 6 (5 ± 3) суток относительно группы сравнения — 11 (10 ± 3) суток ($p < 0,05$).

В обеих группах повторных госпитализаций (реадмиссий) выявлено не было. Осложнения, возникающие в послеоперационном периоде в обеих группах, оценивались согласно классификации Clavien–Dindo. Общее число осложнений было статистически ниже в группе ERAS, 10% против 40% ($p < 0,05$). В группе с применением протоколов ERAS у всех больных развились осложнения 1 степени — 2 ($10 \pm 6,7\%$) случая нагноения послеоперационной раны (серома), не потребовавшие повторных хирургических вмешательств и удлинения сроков госпитализации. Во II группе нагноение послеоперационной раны отмечено у 4 ($20 \pm 8,9\%$) больных, пневмония установлена у 3 ($15 \pm 7,9\%$) больных и несостоятельность анастомоза выявлена у 1 ($5 \pm 4,8\%$) больного, потребовавшая экстренного хирургического вмешательства. Стоит отметить, что в проведенном исследовании не выявлено случаев послеоперационной летальности в исследуемых группах.

Заключение: Таким образом, применение лапароскопических вмешательств совместно с протоколами ERAS снижает частоту послеоперационных осложнений, уменьшает

койко-день проведенный пациентами после операции за счет снижения болевого синдрома, более быстрого восстановления перистальтики кишечника, ранней активизации пациентов и снижения числа послеоперационных осложнений. Однако, учитывая малую выборку в исследовании, требуется дальнейшее исследование в данном направлении с увеличением числа пациентов в группах.

РЕЗУЛЬТАТ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: П.Л. Круглова, А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев.

Место работы: ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Эл. почта: Polina544@list.ru

Цель исследования: Доказать, что радикальная резекция, выполняемая с соблюдением стандартов у больных первично-операбельным РМЖ в плане комплексного и комбинированного лечения, не вызывает увеличения количества рецидивов и не влияет негативно на отдаленные результаты.

Материалы и методы исследования: В отделении общей онкологии ГБУЗ СОКОД за период 2015–2016 гг. выполнено 1263 хирургических вмешательств на молочной железе по поводу злокачественных новообразований. Из них радикальных резекций 77 (4,7%). По стадиям пациенты распределились следующим образом: 0–1 (1,3%), I — 46 (59,7%), II — 30 (38,9%).

Основными критериями для выбора этого варианта хирургического лечения являлись: размер опухоли до 3,0 см; по данным маммографии отсутствует мультицентрический или мультифокальный рост; желание пациентки получить удовлетворительный косметический результат, не прибегая к травматичным реконструктивно-восстановительным операциям (TRAM лоскут, двухэтапная реконструкция). Расположение опухоли не является основным критерием для отказа в радикальной резекции.

Результаты: Результаты исследования и их обсуждения. При локализации опухоли в наружных квадрантах выполняется удаление квадранта с продолжением разреза в подмышечную область для выполнения лимфаденэктомии. При локализации опухоли во внутренних квадрантах возможно выполнение квадрантэктомии, и через отдельный разрез выполнение подмышечной лимфаденэктомии. При подобной локализации, пациенткам выполнялась клиновидная резекция молочной железы, с перемещением латерального контура, и сосково-ареолярного комплекса. В отделении выполнено 31 (40,25%) операций при расположении опухоли в наружных квадрантах. Считается, что расположение опухоли в центральном квадранте вызывает выраженную деформацию, а удаление соска

Нейроонкология

и ареолы делает эстетический результат ниже. При такой локализации опухоли проведено 28 (36,38%) операций. Для восполнения объема молочной железы использовался glandулярный лоскут по Grizotti.

Любая радикальная резекция в обязательном порядке сопровождалась исследованием краев резекции. Радикальная резекция не выполнялась при «позитивном» заключении цитологического и гистологического исследований. За период наблюдения было 2 подобных случая. В плановом гистологическом исследовании в 7 (9%) случаях выявлены опухолевые эмболы в сосудах. План лечения этих пациенток был дополнен адъювантной химиотерапией. Стандартом является облучение оставшейся части молочной железы с целью предотвращения местного рецидива. Лучевая терапия применялась у 74 (96,10%) пациенток. Не проводилось лечение у 1 пациентки с TisN0M0, и у 2 пациенток по сопутствующей патологии. После проведенного радикального хирургического лечения, 65 (84,42%) пациенток оценивают результат как хороший и 12 (15,58%), как отличный.

Выводы: Выполнение органосохранной операции, независимо от локализации опухоли в молочной железе, позволяет получить хороший косметический результат. Выполнение радикальной резекции не ухудшает отдаленные результаты. При использовании этого варианта хирургического лечения не снижается социальная активность пациенток и возрастает эстетическая удовлетворенность результатами лечения.

■ Нейроонкология

МУЛЬТИКОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО
МОЗГА

Авторы: А. Ю. Рында, В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин, Д. М. Ростовцев, Г. В. Папаян, Ю. М. Забродская

Место работы: РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Определение эффективности новых методик совместно с методами, входящими в стандарты лечения при лечении злокачественных астроцитарных опухолей путем оценки отдаленных результатов комплексного лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями.

Материалы и методы: Оценивались отдаленные результаты лечения 356 больных со злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями (анапластические астроцитомы, глиобластомы, гигантоклеточные глиобластомы, глиосаркомы).

Из этих больных в дополнение к методам лечения, входящим в стандарты (хирургическая операция, лучевая

терапия и химиотерапия) у 37 была проведена фотодинамическая терапия, у 82 специфическая противоопухолевая иммунотерапия, у 19 обе эти методики. У 201 пациента в структуре комплексного лечения использовались только стандартные методики. В отдельную группу сравнения выделены 17 больных, у которых в качестве хирургического этапа лечения проводилась только стереотаксическая биопсия. Отдаленными результатами считались сведения, полученные через 6 месяцев после операции и позднее.

Результаты: Проведение фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии у больных злокачественными супратенториальными астроцитарными опухолями было безопасно и не привело к увеличению количества осложнений по сравнению с группой контроля. Лучшие результаты достигнуты у группы больных, которым проводилась фотодинамическая терапия. Выявлено, что ее применение увеличивает среднюю продолжительность жизни (у больных анапластическими астроцитомами до 40,5 мес., у больных глиобластомами до 21,8 мес.) и медиану выживаемости (у больных анапластическими астроцитомами до 35 мес., у больных глиобластомами до 20,3 мес.) пациентов, а также снижает риск рецидивирования опухоли. Использование фотодинамической терапии совместно со специфической противоопухолевой иммунотерапией в дополнение к стандартным методам лечения пациентов не имеет преимуществ по сравнению с применением только фотодинамической терапии и стандартных методов лечения.

Применение специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологических дендритных клеток также увеличивает среднюю продолжительность жизни больных анапластическими астроцитомами — 44,1 мес., больных глиобластомами — 21,2 мес. и медиану выживаемости пациентов (40,4 и 21,3 месяца соответственно) при проведении 3 и более курсов. Проведение 1 или 2 курсов иммунотерапии не оказывает существенного влияния на среднюю продолжительность жизни и медиану выживаемости пациентов.

Заключение: Разработка и использование в клинической практике фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологических дендритных клеток представляется весьма перспективным направлением для дальнейших исследований, разработка которого позволит улучшить отдаленные результаты лечения пациентов.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

Авторы: А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин, Д.М. Ростовцев, Г.В. Папаян, Ю.М. Забродская

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

Эл. почта: artemii.rynda@mail.ru

Цель: Целью данного исследования было проведение сравнительного анализа специфичности и чувствительности метода флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с двумя различными индукторами флуоресценции.

Материалы и методы: Проведен сравнительный анализ флуоресцентной навигации у 46 пациентов со злокачественной глиомой, которые проходили лечение в отделении нейроонкологии Российского научно-исследовательского института нейрохирургии им. А.Л. Поленова. В качестве индукторов флуоресценции использовали препарат хлорин Е6 (фотодитазин) и 5 АЛК (5АЛА). Хлорин Е6 был применен у 23 пациентов; 23 пациента получили 5-АЛК. В каждой группе (хлорин Е6 и 5 АЛК) было 9 пациентов с Grade III глиомами и 14 пациентов с Grade IV глиомами. Обе группы были статистически репрезентативными ($p > 0,05$).

Хлорин Е6 вводили внутривенно за 1,5–2 часа до операции, пациенты с 5АЛК получали препарат перорально за 4–6 часов до операции. При наборе в обеих группах учитывались возраст пациентов, расположение опухоли, наличие сопутствующих заболеваний. Флуоресценцию хлорина Е6 оценивали с использованием микроскопа Leica со специальным флуоресцентным модулем (производства LOMO, Санкт-Петербург), флуоресценцию 5 АЛА оценивали с использованием микроскопа Carl Zeiss OPMI Pentero и специального программного обеспечения RSS Cam-Endo 1.4.313. Радикальность хирургического вмешательства оценивали по данным послеоперационной МРТ головного мозга в течение первых 24 часов.

Результаты: Для Grade III глиом чувствительность метода составила 83,3% (хлорин Е6), 82,9% (5-АЛА); специфичность 66,7% (хлорин Е6), 65,4% (5АЛА). Для Grade IV глиом чувствительность метода составила 87,5% (хлорин Е6), 87,7% (5АЛА); специфичность — 85,7% (хлорин Е6), 85,3% (5АЛА).

Заключение: Флуоресцентная навигация в хирургии супратенториально локализованных глиальных опухолей позволяет хирургу не только уточнить размер и расположение кортикотомии. Это также позволяет лучше понять степень инвазии и распространения опухоли, что позволяет принимать более правильные решения относительно границ резекции.

Статистический анализ показал высокую эффективность препаратов в хирургии злокачественных глиом. Чувствительность и специфичность метода для флуоресцентных

хлорина Е6 и 5 АЛА не показали статистически значимой разницы в достижении результата ($p > 0,05$).

РОЛЬ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВТОРНОМ ОБЛУЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ВЫСОКО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Авторы: М.М. Сарычева, Е.Я. Мозерова, А.А. Ложков, А.Ю. Максимовская, Д.М. Тимохина, Р.Ю. Карабут, Ж.Е. Сабельникова

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

Эл. почта: pimenovamm@mail.ru

Цель: Оценить роль нейтронной терапии при повторном облучении пациентов рецидивами злокачественных глиом головного мозга.

Материалы и методы: С 2005 по 2015 гг. на базе ЧОКЦО и ЯМ и Центра Нейтронной Терапии в г. Снежинск было пролечено 40 больных с рецидивами высоко злокачественных глиом. Средний возраст пациентов составил 45 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Рецидив глиобластомы был зафиксирован в 19 случаях, у 21 пациента возник рецидив анапластической астроцитомы. Нейтронная терапия в самостоятельном варианте проведена 20 пациентам, курс сочетанной нейтронно-фотонной лучевой терапии — в 20 случаях.

Результаты: Медиана общей выживаемости вне зависимости от степени дифференцировки высоко злокачественных глиом головного мозга после проведенного лечения составила 50 мес., 1-летняя общая выживаемость — 94,1%; 2х-летняя — 77,8%; 3х-летняя — 66,7%. Медиана выживаемости после проведенной лучевой терапии составила 27 месяцев.

Основными прогностическими факторами, которые повлияли на результаты лечения, стали время до возникновения рецидива, гистологическое заключение, возраст пациентов. Показатели метод-специфической выживаемости были выше у тех пациентов, которым проводилась сочетанная нейтронно-фотонная терапия — 48 месяцев против 20 месяцев при проведении нейтронной терапии в самостоятельном варианте ($p = 0,05$).

Заключение: Таким образом, увеличение продолжительности жизни пациентов рецидивами высоко злокачественных глиом можно добиться добавлением нейтронного компонента в схему лучевой терапии.

РЕЦИДИВЫ ГЛИОМ: ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ

Авторы: К.Б. Гордон¹, И.А. Гулидов¹, К.Е. Медведева¹, А.В. Семенов¹, Д.В. Гоголин¹, О.Г. Лепилина¹, С.Н. Корякин¹, О.Ю. Голованова¹, С.С. Дюженко¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

Место работы: 1. МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск; 2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Эл. почта: dr_gordon@yahoo.com

Цель: Оценка эффективности и токсичности протонной терапии у пациентов с рецидивами глиальных опухолей, ранее получавших курс лучевой терапии.

Материалы и методы: В анализ включены результаты лечения 44 пациентов с рецидивами глиальных опухолей головного мозга методом протонной терапии, проведенной в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с февраля 2016 г. по декабрь 2019 г. В исследовании принимали участие больные > 18 лет с рецидивами глиом, ранее получавшие лучевую терапию в рамках программ первичного лечения.

Всем пациентам для верификации рецидива, а в последующем для контуринга и планирования протонной терапии, была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионное исследование с ¹⁸F-тирозином или ¹¹C-метионином. Средний уровень накопления аминокислот (SUV) составил 4,05 [1,7–6,1]. У семи пациентов (15,9%) первично были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (G I-II, LGG), у 9 пациентов (20,4%) — анапластическая астроцитома (GIII, AA) и у 28 пациентов (63,7%) выявлена глиобластома (GIV, GBM). Медиана интервала времени с момента предшествующего облучения составила 28,0 месяцев [10–173].

Протонная терапия проводилась на комплексе «Прометеус» активным сканирующим пучком, в режимах по 2,0 и 3,0 Гр-экв за фракцию, со средней EQD2 протонов (a/b=10) 55,0 Гр-экв [46–61,75]. Медиана возраста пациентов составила 43 года, медиана общего соматического состояния по шкале Карновского — 70 баллов. Медиана объема облучения составила 62,7 см³, с медианой покрытия D95–96,7%. Медиана суммарной биологической эквивалентной дозы (BED, a/b=3) за все курсы облучения составила 190 Гр-экв [170–214]. Острые и поздние лучевые реакции были зарегистрированы и оценены в соответствии с критериями шкалы RTOG/EORTC. Системная противоопухолевая терапия была проведена в 86,9% случаев, в соответствии с рекомендациями консилиума, после завершения протонной терапии.

Результаты: Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12 месяцев, при медиане наблюдения в 16 месяцев [2–39]. При этом 1-летняя и 2-летняя ОВ составили 49,6% и 35,1% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9 месяцев, 1 и 2-летняя — 30,5% и 10,2% соответственно. У 20 пациентов (74,0%) был диагностирован рецидив в области мишени, также

у 5 пациентов (18,5%) имелось прогрессирование вне полей облучения, а у 2 пациентов (7,4%) наблюдались как местный рецидив, так и отдаленное прогрессирование. На момент проведения анализа 26 пациентов скончались, при этом 5 больных умерли от причин, не ассоциированных с опухолью (19,2%), также 4 (15,4%) — от токсичности, связанной с химиотерапией.

Переносимость протонного лечения была удовлетворительной, перерывов в лечении отмечено не было. Острые лучевые реакции были локальными, и представлены алопецией (n=14) и радиоэпидермитом в области входных полей облучения, 1–2 степени (n=29). Мы не наблюдали усиление выраженности неврологического дефицита, если таковой ранее был у пациента. Значимые пост-радиационные осложнения (некроз) были отмечены только в 3 случаях (6,8%). Нейрокогнитивные нарушения были зарегистрированы у 4 больных, которые не влияли на качество жизни по оценке самих пациентов. По результатам корреляционного анализа связи гистологии первичной опухоли, ее резектабельности, уровня SUV рецидивной глиомы, параметров облучения или возраста пациентов и результатов лечения был выявлен только 1 фактор (первичный морфологический диагноз, p=0,005), который имел статистически значимое влияние на ОВ.

Заключение: Лечение рецидивов глиом мозга является сложной проблемой нейроонкологии, с крайне лимитированными лечебными опциями. Повторная операция возможна только у пациентов в удовлетворительном соматическом состоянии, а также в тех случаях, когда рецидив расположен в функционально незначимых структурах головного мозга. Даже с учетом последних успехов в разработке противоопухолевых лекарственных средств, стоит отметить, что значимого прогресса в химиотерапии глиальных опухолей на текущий момент нет. Применение иммунной терапии также крайне ограничено в силу выраженного иммуносупрессивного характера глиом, а также частым использованием кортикостероидов. Также стоит отметить, что длительное применение химиотерапии у данной группы пациентов может приводить к тяжелой системной токсичности, в том числе и к летальным исходам. Повторное облучение опухолей головного мозга исторически проводится крайне редко в виду ожидаемых высоких рисков постлучевых осложнений. Установлено, через 1 год после предшествующего облучения восстанавливается только до 50% толерантности нервной ткани. В этой связи относительно безопасная суммарная доза за два курса при повторном облучении на стандартных фотонных ускорителях невелика, и составляла около 40 Гр. Современные технологии лучевой терапии и диагностики позволяют значительно расширить диапазон терапевтических возможностей, за счет точной визуализации, в том числе и биологического объема рецидивов глиом, и высокопрецизионного облучения. Несмотря на возрастающий интерес к повторному облучению, этот вид лечения на линейных ускорителях наряду с эффективностью, сопряжен с высоким уровнем локальной токсичности.

Особенности пучка протонов, а именно минимальное облучение окружающих мишень области за счет пика Брэгга, позволяют значительно улучшить результаты лечения. При использовании активного сканирующего пучка протонов удается существенно сократить лучевое воздействие на окружающие мишень нормальные ткани, и как следствие появляется возможность эскалации дозы с ожидаемым повышением терапевтической эффективности. Наше исследование также демонстрирует высокий профиль безопасности протонной терапии: частота радионекрозов составила 6,8%, при этом не отмечено иных негативных эффектов, за исключением локальной острой токсичности 1 степени. Медиана суммарной дозы при этом составила 55 Гр-экв, а кумулятивная доза — 190 Гр, что заметно превышает дозы, применяемые при аналогичном лечении на фотонных ускорителях.

Однолетняя общая выживаемость по данным представленного анализа составила практически 50%, а двухлетний рубеж наблюдения пережили более 1/3 больных. При этом стоит отметить, что ряд летальных случаев (9 из 26) был ассоциирован не с прогрессированием глиомы или же с осложнениями системной противоопухолевой терапии. По данным нашего исследования, использование современной протонной терапии сканирующим пучком позволяет минимизировать риски осложнений при облучении рецидивных глиом, при этом появляются возможности эскалации дозы повторного облучения, что отражается в повышении его эффективности. Молекулярные изображения (позитронно-эмиссионная томография с аминокислотами) дает возможность точнее, чем МРТ, определить биологический объем мишени облучения, тем самым снижая риски локального рецидива.

Дальнейшие проспективные исследования с набором большего количества пациентов, а также в комбинации с лекарственными противоопухолевыми агентами необходимы.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Авторы: К. С. Яшин^{1,2}, И. А. Медяник^{1,2}, А. В. Морев¹, А. Ю. Ермолаев¹, Е. А. Тарарова², С. В. Гамаюнов², Н. Н. Карякин¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; 2. ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Эл. почта: jashinmed@gmail.com

Цель работы: Провести анализ первичной диагностики и лечения пациентов с опухолями головного мозга.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ лечения 147 пациента с новообразованиями головного мозга, которые проходили обследование и лечение в лечебных учреждениях Нижегородской области в период с 2000 по 2017 гг. В исследование вошло 58 мужчин и 89 женщин, медиана возраста составила 53 [41; 60] лет. Пациенты были

разделены на три группы согласно гистологическому диагнозу: (1) астроцитомы низкой степени злокачественности Grade I–II — LGG (n=37); (2) злокачественные астроцитомы Grade III–IV — HGG (n=64); (3) менингиомы (n=46).

По каждому пациенту была собрана информация относительно времени начала заболевания, первых симптомов, обращения пациента ко врачу (невролог, врач скорой медицинской помощи, нейрохирург, другие), выполнения МРТ, КТ и оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программа Statistica 10. Количественные данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — значения 25-го и 75-го перцентилей распределения.

Результаты: В ходе работы были проанализированы различные аспекты диагностики в предоперационном периоде. Были выделены факторы, влияющие на диагностику и зависящие от пациентов и к работы первичного диагностического звена.

Обращаемость пациентов. Обращаемость за медицинской помощью при появлении первых симптомов в группах не отличалась и варьировала от 72,9 до 79,6%. Пациенты были осмотрены специалистами первичного звена в группе LGG в течение 5 [0; 19] дней, в группе HGG — 3 [0; 14] дней, в группе менингиом — 6 [1; 36] дней после появления первого симптома. Специфические жалобы, такие как эпилептический приступ, парез в конечностях, заставляли обращаться за медицинской помощью сразу. Так среди тех, у кого первым симптомом был эпилептический приступ за ко врачу обратились 85,3%, парез в конечности — 86,6%. В тоже время только 29% пациентов (54% в группе LGG), у которых первым симптомом была головная боль, за медицинской помощью обратились только при нарастании симптоматики. Неспецифические жалобы возникли у 27,9% пациентов, из них сразу за медицинской помощью обратились 75,6% пациентов.

Также реже незамедлительно обращались ко врачу пациенты более молодого возраста. При сравнении групп пациентов с ранним и позднем обращением медиана возраста составила соответственно 53 [41; 60,6] и 38 [30,5; 47,5] лет, $p = 0,01$. Часть пациентов самостоятельно выполняет МРТ в случае появления симптомов или при отсутствие назначения врачом первичного звена, в группах LGG, HGG и менингиом она составила 13,5%, 15,6% и 21,6% соответственно.

Диагностика опухолей головного мозга на этапе первичного медицинского звена. Чаще всего первичный осмотр пациентов, сбор анамнеза и жалоб проводили неврологи и врачи скорой медицинской помощи. 37,4% пациентам, после обращения к врачу проводилось консервативное лечение, на МРТ пациенты не были направлены. В группах LGG и HGG удельный вес пациентов составил соответственно 24,3% и 39%, лечение проводилось в течение 15 [9; 20] и 14 [8; 20] дней, ухудшение состояния на фоне проводимого лечения было отмечено у 33,3% и 60% соответственно. На амбулаторном этапе пациентам по направлению врачей МРТ головного мозга от момента появления первых

Нейроонкология

жалоб выполнено на 49, 26 и 61 сутки в группах LGG, HGG и менингиом соответственно. В большинстве случаев для выявления причины симптомов пациенты направлялись сразу на МРТ, в тоже время количество направлений на КТ головного мозга составило 33,1%.

Оперативное лечение в группах LGG, HGG и менингиом было проведено на 45,5 [21; 112], 13 [7; 30] и 18 [10; 47] сутки от выполнения МРТ и на 81,5 [36; 341], 36,5 [17; 82,5] и 248 [48; 839] сутки появления первых симптомов соответственно. Во всех группах было проанализировано количество случаев отказа в оперативном лечении по причине поздней диагностики новообразования: 5%, 6,25% и 2,2% в группах LGG, HGG и менингиом соответственно.

Заключение: Широкое внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации КТ и МРТ окончательно не решает проблему несвоевременной диагностики опухолей головного мозга. Поздняя диагностика связана с большим количеством факторов, среди которых медленный бессимптомный рост ряда новообразований, отсутствие онкологической настороженности у пациентов и врачей первичного звена, особенно в случае головной боли как первого симптома заболевания. В ряде случаев пациентам проводится необоснованная консервативная терапия. По результатам нашего исследования у 37,4% пациентов было проведено консервативное лечение, которое привело к осложнениям в 52,7% случаев. Все это приводит к более позднему проведению оперативного вмешательства и морфологической верификации процесса. На наш взгляд необходимо активно информировать пациентов и врачей о необходимости своевременной диагностики новообразований головного мозга, проявлять онконастороженность при появлении любой общемозговой и неврологической симптоматики.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОДУЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ (ОНКОТЕРМИИ) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы: С.В. Русаков

Место работы: НИИ Галена, Москва

Эл. почта: roussakow@gmail.com

Цель: Мультиформная глиобластома (злокачественная глиома головного мозга стадии IV ВОЗ) относится к наиболее летальным видам рака. Внедрение химиолучевой терапии с темозоломидом (ТМЗ), позволило повысить медиану выживаемости до 15–18 месяцев, но дальнейший прогресс отсутствует, в том числе при применении современных таргетных препаратов. При рецидивной глиобластоме ме-

диана выживаемости находится в диапазоне 3–6 месяцев. Это побудило нас изучить практику применения модулированной электрогипертермии (мЭГТ) при глиобластоме.

Материалы и методы: Выполнено ретроспективное мультицентровое контролируемое исследование на базе двух немецких клиник. Изучалась эффективность мЭГТ-модификации протокола интенсивной химиотерапии темозоломидом в режиме 21/28 дней 100 мг/м²/день при рецидивной глиобластоме (ВОЗ IV). Использовалась сплошная ретроспективная выборка: из общего количества 153 пациентов с опухолями головного мозга, 54 соответствовали критериям включения. Контроль был получен путем систематического обзора и мета-анализа пяти сопоставимых когортных исследований II фазы. мЭГТ выполнялась посредством онкотермической системы ЕНУ2000, назначаемой посредством электрода 20 см 2 раза в неделю по 60 минут с постепенным повышением мощности с 60 до 150 Вт.

Результаты: Сочетание мЭГТ с интенсивным ТМЗ не показало различий по сравнению с одним ТМЗ ($p=0,531$), но этот результат был получен при достоверно меньшем количестве циклов ТМЗ (1,56 мЭГТ-ТМЗ против 3,98 при одном ТМЗ, $p < 0,001$). Анализ «эффект против лечения» показал, что при равных курсах ТМЗ мЭГТ достоверно повышает медиану выживаемости ($p=0,011$) с достоверным снижением тяжелой токсичности ($p < 0,0001$). Оценочная медиана выживаемости при рецидивной глиобластоме с мЭГТ-ТМЗ составила 10 мес. (9,1–11,1). Эконометрический анализ показал, что комбинация мЭГТ-ТМЗ экономически эффективна против применимого порога ВОЗ, в отличие от интенсивного ТМЗ без мЭГТ-модификации.

Заключение: Сравнительный анализ комбинации мЭГТ и интенсивного ТМЗ 21/28 дней против одного ТМЗ при рецидивной глиобластоме показывает, что мЭГТ достоверно улучшает выживаемость при достоверном снижении токсичности, при этом делает интенсивный ТМЗ экономически эффективным против применимых лимитов ВОЗ. В случае подтверждения этих результатов в РКИ, мЭГТ может быть рекомендована для лечения рецидивной ГБМ и, возможно, для терапии первой линии со стандартным протоколом ТМЗ 5/28 дней, а также в качестве терапии последней надежды.

■ Опухоли головы и шеи

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Авторы: С. С. Артемьев, З. А.-Г. Раджабова, Р. А. Нажмудинов,
М. А. Котов, Е. В. Артемьева, М. А. Раджабова

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

Эл. почта: semen_artemiev@mail.ru

Цель: В данном тезисе представлены непосредственные результаты лечения пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной области, с использованием новой методики пункционной криодеструкции и стандартного хирургического лечения. Оценена общая и однолетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком орофарингеальной области. Проведен анализ данных прогрессирования заболевания в основной и в контрольной группе.

Материалы и методы: Клинические исследования были проведены в хирургическом отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ. Проанализированы данные 60 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка, ретромолярной области, дна полости рта, слизистой оболочки щеки (cT1–3No–2Mo), которые получили специализированное комбинированное лечение в период с 2015 г. по 2019 г. в ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова. В основную группу вошли 30 пациентов, которым в качестве хирургического лечения была выполнена пункционная криодеструкция опухоли орофарингеальной области, в контрольную группу вошли 30 пациентов, которым было выполнено стандартное хирургическое лечение. Всем 60 пациентам основной и контрольной групп проводилась неоадъювантная химиотерапия с последующей оценкой эффекта по схеме PF с использованием цисплатина 75–100 мг/м² в/в капельно либо карбоплатина и фторурацил 750–1000 мг/м²/сутки в/в через инфузор 96–120 часов. Интервал между циклами составлял 21–28 дней. У 18 (60%) пациентов из основной группы эффект от проводимой неоадъювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 8 пациентов (26,5%) — стабилизация процесса, а у 4 пациентов (13,5%) — полный регресс. У 23 (76,7%) пациентов из контрольной группы эффект от проводимой неоадъювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 4 пациентов (13,3%) — стабилизация процесса, а у 3 пациентов (10%) — полный регресс.

Результаты: Прогрессирование рака орофарингеальной области после криодеструкции возникло у 8 пациентов (26,6%). При изначальном стадировании первичной опухоли как T1 — у 3 пациентов (10%), T2–2 (6,6%), T3–3 (10%). В случае T1, у 2 пациентов было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1 пациента был местный

рецидив в области боковой поверхности языка. Среднее время до рецидива в основной группе за 12-месячный период составило 10 месяцев. В случае T2, у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области альвеолярного отростка нижней челюсти. При опухоли T3 в трех случаях регионарного метастазирования не было, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1 пациента рецидив после пункционной криодеструкции был в области боковой поверхности языка, у 2 пациентов — слизистая оболочка щеки.

В контрольной группе прогрессирование заболевания было отмечено у 6 пациентов (20%) после лечения опухолей, соответствующих символу T1–2 (6,6%); T2–2 (6,6%); T3–2 (6,6%). В случае T1 у 2 пациентов было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи. Среднее время до рецидива в контрольной группе составило 10,8 месяцев. В случае T2, у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1 пациента был местный рецидив в области боковой поверхности языка. При опухоли T3 в 2 случаях по результатам послеоперационного гистологического исследования получен положительный край резекции, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1 пациента рецидив после стандартного хирургического лечения был в области боковой поверхности языка, у 1 пациента — слизистая ретромолярной области. У 1 пациента с распространенностью первичной опухоли T3, опухоль располагалась в области ретромолярного треугольника, размеры опухоли были более 4 см и инвазией в жевательную мышцу и в нижнюю челюсть. У другого пациента (T3) продолженный рост отмечен после удаления опухоли боковой поверхности языка. При анализе прогрессирования заболевания выявлено, что все случаи произошли в первый год после лечения и у 8 пациентов это были местные рецидивы. В основной группе выявлено 5 местных рецидивов, в контрольной группе — 3. При анализе случаев прогрессирования — поражение регионарных лимфатических узлов — в основной группе выявлено 3 таких случая, в контрольной группе — 3. При оценке прогрессирования заболевания в основной группе, эндофитный тип роста был выявлен в 4 случаях (50%), экзофитный — у 2 (25%), смешанный — у 2 (25%). В контрольной группе эндофитный тип роста был выявлен в 3 случаях (50%), экзофитный — у 2 (33,3%), смешанный — у 1 (16,6%). Низкодифференцированный плоскоклеточный рак в основной группе был у 3 пациентов с прогрессированием заболевания (37,5%), умереннодифференцированный рак — 1 случай (12,5%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак — 4 случая (50%). В контрольной группе низкодифференцированный плоскоклеточный рак был у 4 пациентов с прогрессированием заболевания (66,6%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак у 2 пациентов (33,3%).

Заключение: Использование методики пункционной криодеструкции опухоли орофарингеальной области представляется перспективным и позволяет проводить

Опухоли головы и шеи

эффективное лечение больных с данной патологией. Общая выживаемость больных в основной группе была 63,3%, а в контрольной группе — 73,3%. Показатели 1-летней безрецидивной выживаемости у больных перенесших хирургическое вмешательство по разработанному способу (73,3%) отличаются от таковых в контрольной группе (80,0%). Наличие метастазов в лимфатические узлы шеи и степень регрессии опухоли в процессе лечения являются основными факторами, оказывающими негативное влияние на отдаленные результаты лечения.

Таким образом, сопоставление и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, показателей общей выживаемости и 1-летней безрецидивной выживаемости, пункционная криодеструкция у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки демонстрируют достаточно высокую эффективность. Кроме того, пункционная криодеструкция опухоли орофарингеальной области не уступает результатам других исследователей, использующих хирургический, комбинированный и другие методы терапии, не вызывая при этом значимых функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения довольно тяжелой по течению и прогнозу группы больных.

ЛОГОПЕДИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛУЧШЕНИЯ АКУСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗВУЧНОЙ РЕЧИ ПРИ ТРАХЕОПИЩЕВОДНОМ ШУНТИРОВАНИИ С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ

Авторы: Д. В. Уклонская¹, Е. В. Косова²

Место работы: 1. ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва; 2. ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

Эл. почта: d_uklonskaya@mail.ru

Цель: Одной из наиболее важных задач комплексной реабилитации после удаления гортани является восстановление голосовой функции. Пациенты, утратившие возможность вербальной коммуникации в результате удаления гортани, составляют особую категорию, так как перспектива потери голоса после операции расценивается ими как наиболее тяжелое последствие лечения. В настоящее время одним из ведущих методов в голосовой реабилитации после ларингэктомии признано трахеопищеводное шунтирование (ТПШ) с протезированием. Ранее было принято считать, что в отличие от обучения эзофагеальному голосу, логопедическая помощь в случае с ТПШ не требуется, так как пациент сразу после операции способен освоить новый механизм голосообразования почти без ограничений. Однако практический опыт показывает, что звук голоса появляется после ТПШ далеко не всегда, а акустические характеристики речи могут оказаться недостаточного качества. Цель нашего исследования — выявление проблем формирования звуковой речи у пациентов после

ТПШ с протезированием и устранение их с применением методов педагогической реабилитации голоса.

Материалы и методы: В исследование были включены 248 пациентов, перенесших ларингэктомию с ТПШ и протезированием в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ (2018–2020 гг.). Всем пациентам были установлены голосовые протезы Provox Vega (Atos Medical, Швеция): одномоментно — у 28 человек (11,3%) и отсроченно — у 220 человек (88,7%). В программе реабилитации методами педагогического воздействия последовательно реализовывались несколько этапов: 1) подготовительный этап (предоперационная консультация с участием хирурга, логопеда и пациента, владеющего звучным голосом с использованием голосового протеза, либо с видеозаписью, демонстрирующей полноценную вербальную коммуникацию данным способом); 2) основной этап (активные тренировки, вызов звука голоса продолжительностью 2–3 занятия (в случае возникновения трудностей «запуска» звука голоса длительность этапа увеличивалась, в среднем, до 5 занятий); повторная консультация и беседы о гигиене голосового протеза; подбор тепловлагообменных фильтров и трубок для трахеостомы; беседы, направленные на оказание поддержки и формирование мотивации пациента к реабилитации); 3) этап улучшения озвученного высказывания (автоматизация сформированного навыка) (до 5 занятий); 4) этап динамического наблюдения (консультация логопеда каждые 3–6 месяцев с целью выявления отсроченных трудностей в процессе голосообразования и приема пищи, а также оценки состояния протеза и принятия решения о его замене).

Наши практические наблюдения показали, что, в отличие от методики Таптаповой С. Л., где для вызова звука голоса рекомендовано использовать взрывные глухие согласные [К] и [Т], при ТПШ эффективнее использовать губно-губные взрывные согласные [П] и [Б]. Акцент на передний фокус артикуляции и временное смещение артикуляционной базы в передние отделы ротовой полости позволяет избежать дополнительного напряжения мышц глотки, анатомически расположенных в непосредственной близости к генератору звука — мышцам трахеопищеводного сегмента. В процессе проведения логопедической работы по восстановлению вербальной коммуникации нами был отмечен ряд трудностей, возникающих на этапах постановки заместительного механизма фонации и его автоматизации. В случае возникновения проблем с обеспечением энергетической базы фонации, во-первых, педагогическое воздействие было направлено на формирование автоматизма координации процессов вдоха и перекрытия стомы, а также своевременного озвучивания выдоха. Кроме того, обеспечению длительности и плавности фонационного выдоха способствовало формирование умения правильной расстановки пауз во время фонации. Высокую эффективность также показало проведение дыхательной гимнастики и специальных упражнений для увеличения длительности фонации и выработки умения успешно распределять выдыхаемый

воздух во время речи. Для преодоления механических трудностей мы проводили разъяснительные беседы с пациентом и его ближайшим окружением о необходимости особых гигиенических мероприятий по уходу за голосовым протезом. При возникновении трудностей на уровне озвучивания воздушной струи в глоточно-пищеводном сегменте мы применяли специальные приемы для преодоления избыточного напряжения констрикторов глотки, либо подбирали компенсаторное положение головы, оптимальное для качественного звучания речи. В некоторых случаях использовались давящие повязки на шею. В случае выявления трудностей на уровне артикуляторной реализации высказывания свою эффективность показал комплекс упражнений для губ, щек, языка. Далее артикуляционные умения и навыки закреплялись на материале слогов, цепочек слогов, коротких фраз и длинных предложений.

Результаты: После проведения курса логопедических мероприятий мы оценили успешность реабилитации голосовой функции после ТПШ с протезированием методами педагогического воздействия по степени восстановления способности к вербальной коммуникации. Пациенты, пользующиеся голосом без усилий и ограничений по длительности звучания фразы с достаточными для вербальной коммуникации акустическими параметрами, без ограничений по фонационному выдоху и координации обтурации, отнесены к группе с полным восстановлением голосовой функции (данная группа составила 132 человека — 53,2%). При наличии видимых мышечных усилий при использовании голоса, если длина звучащей фразы составляла не более 4–6 слов, а также имелись незначительные сложности со своевременной доставкой воздуха к генератору звука, результаты оценивались нами как значительное улучшение (такая группа составила 74 человека — 29,8%). Пациентов со сдвинутым, «натужным» голосом и возможностью звучного произнесения отдельных слов, сопровождающихся выраженными трудностями в процессе координации фонационного выдоха и голосообразования, мы отнесли к группе с незначительным улучшением (она составила 25 человек — 10,1%). Сохраняющуюся, несмотря на реабилитационные мероприятия, афонию мы оценили как отсутствие улучшения (группа составила 17 человек — 6,9%).

Заключение: Результаты наших наблюдений за лицами после ТПШ с протезированием позволяют нам утверждать, что в подавляющем большинстве случаев для овладения стойким голосом достаточного для вербальной коммуникации качества необходимо логопедическое сопровождение в послеоперационном периоде. Выявленный ряд трудностей в голосообразовании и голосооформлении препятствует овладению звучной речью, отрицательно влияет на акустические характеристики голоса и спонтанно не нивелируется. Возможность использовать поток воздуха из легких, являясь одним из преимуществ восстановления голоса методом ТПШ с протезированием, открывает дополнительные перспективы для улучшения акустических параметров речи, но требует использования специфических коррекционно-педагогических мето-

дов и приемов, отличных от применяемых при выработке эзофагеального голоса. Своевременная логопедическая диагностика и коррекционно-педагогическое воздействие являются неотъемлемым этапом реабилитации; а применение современных логопедических технологий при восстановлении голоса ларингэктомированных пациентов значительно улучшает качество звучной речи, тем самым восстанавливая утраченную способность к вербальной коммуникации.

РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы: А.А. Ляховец¹, Н.П. Зверев¹, И.Л. Пласка^{2,3}

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «РязГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань; 2. ООО ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», Москва;

3. ГБУЗ ЛОКОД, Санкт-Петербург

Эл. почта: lzinovina@gmail.com

Цель исследования: Оценить эффективность комплексного молекулярного профилирования при выборе терапии для пациентов с метастатическим раком слюнной железы.

Материалы и методы: Для данной работы были проведены гистологические исследования, иммуногистохимические исследования, тесты Foundation One, включающие в себя метод экстракции ДНК из парафинового блока с образцом опухолевой ткани и секвенирование нового поколения (NGS).

Результаты: В исследовании приняло участие 6 пациентов с метастатическим раком слюнной железы. Морфологические подтипы опухолей больных включают в себя: аденокистозную карциному — 3 пациента, полиморфную аденокарциному — 2 пациента, ациназно-клеточный рак — 1 пациент. У всех исследуемых опухоль не обладает микросателлитной нестабильностью (MSI) и у 5 из 6 больных имеет низкую мутационную нагрузку (TMB). Значения TMB достигают среднего уровня у пациентки с первично-множественным метастатическим раком: карцинома слюнной и молочной желез. Оба новообразования имеют Her2-положительный статус.

При PD-L1 тестировании было выявлено, что у трех больных результат отрицательный, у двух — низко-положительный и у одного — высоко-положительный.

При проведении Foundation One у первого исследуемого определили изменения в гене HRAS. У второго пациента присутствуют изменения в гене SETD2. У третьего исследуемого мутации были обнаружены в генах MYC, RAD21, TP53. У четвертого пациента имеются изменения в генах ERBB2 и TP53. У пятого исследуемого подтверждены изменения в генах ARID1A, SF3B1. Шестой пациент не имеет клинически значимых мутаций.

Заключение: На основе полученных данных, опухоль слюнной железы в 100% (6/6) случаев микросателлитно-стабильна, в 83% (5/6 случаев) обладает низкой мутаци-

Опухоли головы и шеи

онной нагрузкой. У 50% (3/6) пациентов положительный результат теста PD-L1, им была назначена иммунотерапия моноклональными антителами.

Были обнаружены мутации в генах HRAS, ERBB2, на которые есть подтвержденное лечение. На изменения в генах ARID1A, SF3B1, MYC, TP-53 подтвержденной таргетной терапии нет, но проводятся клинические испытания. На мутации в генах RAD21, SETD2 нет установленной терапии и актуальных клинических испытаний.

В настоящее время, широко развито лечение опухолей слюнной железы ингибиторами PDL-1 рецепторов, а также препаратами, используемыми при Her2-положительном статусе новообразований. При этом в результате комплексного молекулярного профилирования, 2 пациентам может быть предложена терапия off-label, 3 пациентам — участие в релевантных клинических испытаниях, 1 пациент не имеет дополнительных терапевтических опций.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ И ПОЛОСТИ НОСА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДУКЦИОННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ

Авторы: Т.И. Дешкина, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, П.В. Голубев

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

Эл. почта: golubev194@gmail.com

Цель: Улучшение непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа.

Материалы и методы: С 2012 года в исследование включен 21 пациент. Основной локализацией стала верхнечелюстная пазуха (12 чел). Распределение по стадиям заболевания представлено следующим образом: 16 пациентов с IV ст. T4aN0M0, 5 пациентов — с III ст. T3N0M0. Всем больным в первом этапе комплексного лечения проводилась индукционная ПХТ по схеме TRF.

Результаты: В общей сложности проведено 81 курс ПХТ. Один выбыл из исследования в связи с обострением сопутствующей патологии. У 20 пациентов (95%) оценен промежуточный результат. Полная резорбция зарегистрирована у 3 пациентов (15%), частичный ответ — у 11 (55%), стабилизация заболевания — у 4 (20%) и прогрессирование в процессе ПХТ — у 2 больных (10%). Четырнадцати пациентам (с полным и частичным регрессом) в последующем проведена ДЛТ по радикальной программе или в предоперационных дозах, что позволило избежать операции у 7 из них.

Четырем пациентам после окончания ДЛТ в связи с подозрением на остаточную опухоль была выполнена электро-

хирургическая резекция верхней челюсти. У двоих был выявлен патоморфоз 4 ст. В настоящее время 6 пациентов наблюдаются в течение от 3 мес. до 8 лет без признаков прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования составила 33 месяца. У четверых в сроки 12 до 36 мес. выявлен локальный рецидив, двоим из которых в последующем удалось выполнить радикальную операцию.

Заключение: Проведение индукционной ПХТ позволило достичь контроля над болезнью в 90% случаев: полный ответ зарегистрирован у 15% пациентов, частичный — у 55%, стабилизация — у 20%. Наличие такого выраженного эффекта позволило избежать калечащего хирургического вмешательства у части больных. Дальнейшее изучение индукционной ПХТ в рамках комбинированного лечения позволит оценить отдаленные результаты и выделить группу пациентов, способных получить максимальную выгоду от подобной тактики.

ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СОНОГРАФИЧЕСКИЕ НАХОДКИ

Авторы: А.А. Ильин, Ф.Е. Севрюков, П.А. Исаев, Н.В. Северская, В.В. Полькин, Н.В. Желонкина, П.Д. Беспалов, С.В. Васильков, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербугзов, В.С. Медведев

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

Эл. почта: ilyin@mrrc.obninsk.ru

Цель: Исследование ультразвуковой картины медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

Материалы и методы: С 1986 по 2020 г. прошли лечение 169 больных с МРЩЖ (мужчин — 54, женщин — 115), в возрасте от 12 до 78 лет. На дооперационном этапе проводилось УЗИ, определение уровня тиреоглобулина (ТГТ), ТАБ с цитологическим исследованием. Больным проведено хирургическое лечение, диагноз подтвержден результатами гистологического и ИГХ исследований. Для исключения семейного характера заболевания выполнено генетическое исследование (RET мутации). Для каждого пациента, проведен анализ ультразвуковой картины, с учетом критериев ТИРАДС.

Результаты: Размер опухолей от 0,3 до 9 см (средний 2,9 см). Уровень ТГТ от 11 до 58000 пг/мл. По данным цитологического исследования у 6 больных — узловой зоб, у 3 — атипия, у 18 — подозрение на РЩЖ, у 137 — РЩЖ. У 105 пациентов высказано подозрение на МРЩЖ (62%). Семейная форма заболевания установлена у 39 больных, спорадическая у 130. По данным гистологического исследования в 47 случаях у опухолей определялась собственная капсула. Множественные фокусы МРЩЖ выявлены в 44 наблюдениях (26%), метастазы в лимфатические узлы шеи в 80 (47%) и отдаленные метастазы в 16 (9,5%). I стадия заболевания установлена у 57 больных, II — у 32, III — у 24, IV — у 56. Опухоль локализовалась в средней трети доли

ЩЖ в 129 случаях (76,3%), в нижней трети — в 22 (13%), в верхней трети — в 8 (4,7%), в перешейке — в 1 (0,6%) и в 9 занимало всю долю. При семейной форме заболевания множественные фокусы определялись у 29 больных (74,4%), при спорадической — у 15 (13%), $p < 0,05$. Ультразвуковая картина образований: структура — солидное строение 159, сложное в 9, в одном — киста; экзогенность — 151 гипоектогенные, 17 изоэктогенные, 1 анэктогенное; контуры — неровные 65, ровные 75, нечеткие 29; форма — во всех случаях длина больше высоты; включения — в 93 отсутствовали, в 45 определялись микрокальцинаты (26,6%), в 30 — макрокальцинаты (17,7%). Не было выявлено случаев кальцинации опухоли по периферии. Сумма баллов: 1 больной — 0, 4 — 2, 5 — 3, 64 — 4, 3–5, 33 — 6, 24 — 7, 15 — 8, 21 — 9. Образования были расценены как доброкачественные (0–3 балла) в 10 случаях (5,9%). Подозрение на злокачественные изменения (4–6 баллов) — 99 больных (58,6%). Высокий риск злокачественности (более 7 баллов) — у 60 (35,5%).

Заключение: В большинстве наблюдений МРЩЖ (94%) по данным УЗИ имели место эхографические признаки, позволяющие заподозрить злокачественную природу образования, но симптомы характерные для высокой вероятности риска злокачественности имелись только в 35,5%. Кальцинаты выявлены в 44% опухолей. Наличие периферической кальцинации и «вертикального» роста нехарактерно для данного вида карцином. Кистозные изменения встречается в 6% наблюдений МРЩЖ. Мультифокальный рост опухоли встречается у четверти больных (26%), чаще при наследственной форме заболевания. Опухоли обычно локализуются в средней трети долей ЩЖ.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА С БИОПСИЕЙ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

Авторы: Ю.А. Панасейкин, Ф.Е. Севрюков, М.А. Каплан, В.Н. Капунус, И.С. Спиченкова

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

Эл. почта: deus2@bk.ru

Цель: Лечение даже начальных стадий рака полости рта зачастую ведет к функциональным и эстетическим дефектам. При этом остается открытым вопрос о необходимости проведения профилактических лимфадиссекций при клиническом N0 статусе. По данным некоторых авторов при глубине инвазии < 7 мм. проведение лимфадиссекции не показано. В то же время, некоторые авторы, подчеркивают необходимость выполнения селективной лимфаденэктомии для достижения регионарного контроля. Эффективность применения фотодинамической терапии (ФДТ) в самостоятельном варианте при начальных стадиях рака полости рта уже доказана. Остается открытым вопрос о возможности регионарного контроля при подобном виде

лечения. Радиоизотопный метод диагностики сторожевых лимфоузлов широко применяется при меланоме кожи, однако существует возможность его применения при опухолях полости рта. Целью исследования является изучение возможности и эффективности применения фотодинамической терапии в комбинации с биопсией сторожевого лимфоузла при начальных стадиях рака полости рта. Оценить онкологические, функциональные и эстетические результаты данной методики.

Материалы и методы: За период с 2017–2019 года 20 пациентам с раком слизистой оболочки полости рта было выполнено комбинированное лечение: ФДТ на область первичного очага с одномоментной биопсией сторожевого лимфоузла на шее под радиоизотопной диагностикой. Критерии включения: впервые диагностированный плоскоклеточный рак cTis–T2 или рецидивирующий рак слизистой полости рта с глубиной инвазии до 7 мм по данным УЗИ и/или МРТ/СКТ; клинически N0 статус. 15 (75%) — первичные, 5 (25%) — рецидив (после ДЛТ). ФДТ проводилась с препаратом фотолон в дозировке 0,8–1,2 мг/кг массы тела. Локализация сторожевого лимфоузла визуализировалась при помощи ОФЭКТ и радионуклидной диагностики.

Результаты: Количество сеансов ФДТ для полной регрессии первичного очага: 1 сеанс — 17 (85%), 2 сеанса — 1 (5%). Таким образом, полный ответ был получен у 18 (90%) пациентов. У 2 (10%) был отмечен продолженный рост в течение 1 месяца после ФДТ, что потребовало выполнения хирургического лечения. Оба случая продолженного роста были в группе рецидивных больных. Все пациенты отмечали хороший функциональный и эстетический результат лечения. По данным опросников качество жизни в результате проведенного лечения не ухудшилось. У 19 пациентов по данным гистологии не было обнаружено метастазов в сторожевых лимфоузлах. У 1 пациента выявлен микрометастаз рака, что потребовало проведение лимфаденэктомии на шее со стороны поражения. Период наблюдения (IQR) составил 1–25 мес. (10,52 средн.).

Заключение: ФДТ рака полости рта Tis–T2N0M0 в самостоятельном варианте является высокоэффективной методикой лечения, позволяющей добиться хороших функциональных и эстетических результатов, без ущерба онкологическому радикализму. При помощи биопсии сторожевого лимфоузла возможно выявление микрометастазов до стадии их клинического проявления.

Опухоли головы и шеи

БРАХИТЕРАПИЯ ИСТОЧНИКАМИ ^{252}Cf — 252 ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА С БИОПСИЕЙ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

Авторы: Ю. А. Панасейкин, Ф. Е. Севрюков, П. А. Исаев, В. В. Польшин, Д. Н. Дербугуев, С. В. Васильков, В. С. Медведев, Н. В. Михайловский

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

Эл. почта: deus2@bk.ru

Цель: Лечение даже начальных стадий рака полости сопряжено с функциональными и эстетическими дефектами, инвалидизацией пациентов. Так же остается открытым вопрос о необходимости проведения профилактических лимфадиссекций при клиническом N0 статусе. По данным некоторых авторов при глубине инвазии < 7 мм. проведение лимфадиссекции не показано. В то же время, некоторые авторы, подчеркивают необходимость выполнения селективной лимфаденэктомии для достижения регионарного контроля. Эффективность применения брахитерапии в самостоятельном варианте при начальных стадиях рака полости рта уже доказана. Остается открытым вопрос о возможности регионарного контроля при подобном виде лечения. Целью исследования является изучение возможности и эффективности применения брахитерапии в комбинации с биопсией сторожевого лимфоузла при начальных стадиях рака полости рта. Оценить онкологические, функциональные и эстетические результаты, чувствительность и специфичность методики, а так же её трудоёмкость и экономическую эффективность в отличие от классических способов лечения.

Материалы и методы: За период с 2018 по 2019 год 17 пациентов, из которых 14 (76,4%) мужчин и 3 (17,6) женщин в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст — 52,5 года) проходили лечение в отделении радиохирбургического лечения закрытыми радионуклидами МРНЦ им. Цыба. Среди них 11 (64,8%) пациентов с раком языка, 5 (20,5%) — с раком нижней губы и 1 (5,8%) — с раком дна полости рта. Из них у 6 (35,3%) — I стадия, 11 (64,7%) — II стадия, по 6 (35,3%) — T1, 11 (64,7%) — T2, у всех клинически N0 статус. 16 (94%) — первичные, 1 (6%) — рецидив. Клинически определялась глубина инвазии от 4 мм до 8 мм по данным УЗИ и/или МРТ/СКТ. Им было выполнено лечение: брахитерапия с препаратом ^{252}Cf на область первичного очага с биопсией сторожевого лимфоузла на шее. Средний койко-день у пациентов составил 11,6. Брахитерапия проводилась с изотопом ^{252}Cf , у всех пациентов очаговая доза составила 8 Гр. Продолжительность внутритканевой терапии варьировала от 30 ч 22 минут до 63 ч 24 минут и в среднем составила 39,3 ч.

Результаты: Полный ответ был получен у 14 (82,5%) пациентов. У 3 (17,5%) был отмечен продолженный рост в течении 1–4 месяца после брахитерапии, что потребовало выполнения хирургического лечения. Все пациенты отмечали хороший функциональный и эстетический результат лечения. По данным опросников качество жизни в резуль-

тате проведенного лечения не ухудшилось. У 16 (94%) пациентов по данным гистологии не было обнаружено метастазов в сторожевых лимфоузлах. У 1 (6%) пациента выявлен микрометастаз рака, что потребовало проведение лимфаденэктомии на шее со стороны поражения. Период наблюдения составил от 18 месяцев до 1 месяца.

Заключение: Брахитерапия рака полости рта Tis–T2N0M0 в самостоятельном варианте является высокоэффективной методикой лечения, позволяющей добиться хороших функциональных и эстетических результатов, без ущерба онкологическому радикализму. При помощи биопсии сторожевого лимфоузла возможно выявление микрометастазов до стадии их клинического проявления.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ВЫСОКИХ КЛЕТОК

Авторы: И. Л. Пласка^{1,2}, Н. В. Швед³, М. Р. Савчук⁴, Д. Хмелькова², А. А. Исаев²

Место работы: 1. ГБУЗ «ЛОКОД», Санкт-Петербург; 2. ООО ЦГРМ «Генетико», Москва; 3. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 4. РязГМУ имени академика И. П. Павлова, Рязань

Эл. почта: maria.hoffmann@bk.ru

Цель: Оценить молекулярно-генетический профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Материалы и методы: Оценить молекулярно-генетический профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток.

Результаты: В исследование было включено 5 пациентов, средний возраст больных составил 52,6 года (от 48 до 56 лет), распределение по полу — 1 мужчина и 4 женщины. Размеры опухолевого узла варьировались от 0,4 × 0,5 см до 11,0 × 9,0 см (№ 1 — 0,4 × 0,5 см; № 2 — 3,7 × 1,6 см; № 3 — 1,6 × 1,5 см; № 4 — 11,0 × 9,0 см). Все пациенты получали оперативное лечение — у пациента № 1 ввиду небольшого размера узла была выполнена гемитиреоидэктомия (pT1b), у пациента № 2 — тиреоидэктомия (pT3b), у остальных двух — расширенная тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки (№ 3 — pT3b pN0; № 4 — pT3b pN1b; № 5 — pT3b pN1b).

У 3 из 4 пациентов фоновым заболеванием являлся аденоматозный зоб. Средний срок наблюдения за пациентами составил от 3,4 лет до 5,2 лет. Опухоли всех пациентов характеризовались низкой мутационной нагрузкой от 0 до 4 мутаций на 1 млн. нуклеотидов (мегабазу) и отсутствием микросателлитной нестабильности. У 2 пациентов была обнаружена ранее описанная мутация в промоторе гена TERT с.-124C > T. У всех пациентов была выявлена мутация p. V600E в гене BRAF, а также мутации с неизвестным клиническим значением: мутация p. V562I в гене EPHB1 (у 2 пациентов); мутации в генах AR, CREBBP, EP300, ERCC4, FLT1, IKBKE, JAK2, MAF, MLL2, MST1R, MYC, MYCL1, NTRK2, TSC2 (каждая из мутаций — у 1 пациента). У 1 паци-

ента с наибольшим размером опухоли (№ 4) были выявлены амплификации генов *BTG2*, *MAP3K1*, *SMAD2*, *TBX3*.

Заключение: Все случаи папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток характеризовались низкой мутационной нагрузкой, отсутствием микросателлитной нестабильности и наличием мутации р. V600E гена *BRAF*. У пациента с наиболее прогрессирующей формой заболевания были выявлены мутации с неизвестным клиническим значением.

ТРЕПАНОБИОПСИЯ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ: 13-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Авторы: А.А. Яровой, С.С. Клеянкина, А.В. Шацких, Д.Г. Узунян

Место работы: ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Цель: Представить собственный опыт использования трепанобиопсии (ТБ) опухолей орбиты.

Материалы и методы: За период с 2006 по 2019 г. в МНТК МГ г. Москвы выполнена ТБ 84 новообразований орбиты у 80 пациентов в возрасте от 2 до 85 лет. ТБ проводили с использованием полуавтоматических игл 20G и 18G, в ряде случаев — под контролем УЗИ. В 4 случаях глубоко-расположенных орбитальных образований ТБ выполнена при орбитотомии. Исследование полученных образцов ткани включало гистологическое, цитологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты: Пригодные для морфологического исследования образцы были получены во всех 84 случаях (100%). Гистологическое исследование, проведенное на 96% образцов, позволило выявить злокачественные опухоли орбиты в 56 случаях: лимфому (n=32), рабдомиосаркому (n=10), метастаз рака молочной железы (n=8), аденокарциному слезной железы (n=2), меланому (n=10) и злокачественную шванному (n=1).

Цитологическое исследование 66 образцов оказалось неинформативным в 3 случаях, при этом в 1 случае был получен ложноотрицательный результат — опухолевые клетки в препарате отсутствовали. Чувствительность, специфичность и точность при проведении дифференциальной диагностики между злокачественным и доброкачественным образованием орбиты составила 96%, 100% и 98%, соответственно. Среди осложнений лишь у 4 пациентов из 80 (5%) отмечали появление ретробульбарной гематомы малых размеров. Во всех случаях гематомы самостоятельно разрешились.

Заключение: ТБ образований орбиты является безопасной манипуляцией, позволяющей получить удовлетворительный для гистологического, цитологического и иммуногистохимического исследования материал при малом количестве осложнений. ТБ может являться альтернативой диагностической орбитотомии и тонкоигольной аспирационной биопсии.

■ Онкогематология

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Авторы: Ю.А. Олейник¹, Л.В. Филатова^{1,2}, И.С. Зюзгин¹, А.С. Артемьева¹, Ю.А. Чудиновских¹, С.А. Шалаев¹, А.Д. Лобанов³, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; 3. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: oleinik_yulia@mail.ru

Цель: Изучение неблагоприятных факторов прогноза у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК).

Материалы и методы: Проанализировано 96 пациентов в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст — 30), прошедших лечение по поводу рецидива или рефрактерного течения лимфомы Ходжкина в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 2014–2018 гг. В исследуемой группе было 30 мужчин и 66 женщин. По классификации Ann Arbor I–II стадии в дебюте диагностированы у 42 пациентов (44%), III–IV — у 54 (56%). В-симптомы отмечались у 67 пациентов (69%). В первой линии терапии режим ABVD проведен 40 пациентам (41%), BEACOPP — 56 (59%). Первично-рефрактерное течение было отмечено у 46 пациентов (48%), ранний рецидив — у 21 (22%), поздний — у 29 (30%). Множественные рецидивы перед началом противорецидивного курса были у 14 пациентов (15%), более одной линии противорецидивной химиотерапии перед началом ВДХТ с аутоТГСК — у 26 (27%). В результате проведения ВДХТ с аутоТГСК удалось достичь: полный ответ у 74 пациентов (77%), частичный ответ — 5 (5%), прогрессирование — 11 (11%), летальные исходы, связанные с лечением — 6 (7%). Рецидивы в течение 6 месяцев после ВДХТ с аутоТГСК отмечены у 31 пациента (26%).

Результаты: Проанализированы следующие неблагоприятные факторы: пол, стадия, течение заболевания, предлеченность, количество линий противорецидивной терапии перед ВДХТ с аутоТГСК, ответ на лечение после ВДХТ с аутоТГСК. Двухлетняя выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), составила 84%, общая выживаемость (ОВ) — 92%, медиана выживаемости — 31 (0–75) мес. При проведении унивариантного и мультивариантного анализов отмечено статистически значимое снижение 2-летней

Онкогенетика

ВСНЛ и ОВ у пациентов с множественными рецидивами перед началом противорецидивной терапии (92% против 48%, $p=0,00056$) и (95% против 76%, $p=0,0009$), проведение более одной линии противорецидивной терапии (92% против 67%, $p=0,00105$) и (96% против 82%, $p=0,0011$), рецидив в течение 6 месяцев после ВДХТ с аутоТГСК (93% против 0%, $p=0,0001$) и (98% против 73%, $p=0,002$).

Заключение: Изучение неблагоприятных факторов прогноза у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина позволят выделить группу высокого риска для возможности включения новых препаратов в противорецидивную терапию и проведения поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК.

■ Онкогенетика

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ K-RAS И N-RAS У БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Авторы: К.В. Меньшиков, Л.М. Хасаншина, К.Т. Ахматгареева, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, Р.Т. Аюпов, Д.У. Фаттахова, А.В. Султанбаев

Место работы: Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель: Целью нашего исследования было определение частоты KRAS и NRAS мутации у пациентов с метастатическим и распространенным колоректальным раком.

Материалы и методы: В период с 2015 года по 2019 год в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Уфа (РКОД) на молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах KRAS и NRAS были направлены опухолевые ткани 620 пациентов. У всех пациентов на этапе направление биологического материала на исследование был зарегистрирован местно-распространенный или метастатический процесс.

В связи с распространенностью процесса все пациенты до получения результатов молекулярно-генетического тестирования проходили стандартную противоопухолевую лекарственную терапию первой линии по схеме FOLFOX. При выявлении мутаций пациентам к стандартной химиотерапии подключали моноклональное антитело — бевоцизумаб. В зависимости от локализации опухоли, диагнозы расположились следующим образом: рак илеоцекального клапана — у 10 пациентов, рак восходящей ободочной кишки — у 7, рак печеночного изгиба — 2 случая, рак поперечно-ободочной кишки — у 10, рак селезеночного изгиба — 10 случаев, рак нисходящей ободочной кишки — у 10 пациентов, рак сигмы — у 86, рак ректосигмоидного соединения — 20, рак прямой кишки — у 110 пациентов. У двух пациентов наблюдался первичный множественный рак-опухолевое поражение сигмы и ректосигмоидного со-

единения, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. В работе оценивались 266 положительных KRAS/NRAS результатов исследования биопсийного материала у пациентов с ККР, получавших лечение.

Результаты: В 260 случаях определялась мутация в гене KRAS (97,75%). При анализе, у 81 пациента была обнаружена мутация в 12 кодоне G12V (30,45%), G12D — у 75 пациентов (28,19%), G12C — 24 случая выявления (9,02%), G12S — у 17 пациентов (6,39%), G12A — у 16 (6,01%), G12R — у 1 (0,37%). Мутация в 13 кодоне KRAS (G13D), была выявлена у 48 пациентов (18,04%). У 2 пациентов наблюдались комбинации мутаций G12V G12D и G12S G12D. Оба пациента страдают раком прямой кишки. Мутации в гене NRAS наблюдались у 6 пациентов (2,25%).

Заключение: Определение мутаций KRAS и NRAS являются обязательной процедурой перед назначением системного лечения. Наличие данных мутаций указывает на более агрессивное течение КРР. При отсутствии мутации в гене KRAS эффективность лечения и общая выживаемость высока. Статус KRAS и NRAS чрезвычайно важен при назначении анти-EGFR-терапии, поскольку коррелирует с опухолевой резистентностью.

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ PIK3CA У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Авторы: О.Н. Липатов^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа; 2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

Эл. почта: kmenshikov80@bk.ru

Цель: Среди злокачественных опухолей у женщин наиболее высока заболеваемость раком молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире регистрируется около 1 250 000 случаев РМЖ. В Российской Федерации (РФ) в 2018 году РМЖ диагностирован у 70682 женщин, стандартизированный показатель заболеваемости на 100 тысяч женского населения составил 51,63. Однако из числа заболевших на долю умерших за год приходится 5,8% — один из наименьших показателей относительно опухолей других локализаций. PIK3CA мутация — одна из самых частых при РМЖ. Ее встречаемость колеблется от 16,4% до 45,0%. Мутация в гене PIK3CA приводит к потере внешней регуляции PIK3 сигнального пути, при этом последний становится независимо активным, вовлекая в процесс сигнальный путь АКТ, способный запустить механизм канцерогенеза. Целью исследования явилась оценка распространенности мутаций в гене PIK3CA в Республике Башкортостан.

Материалы и методы: В исследования включены больные РМЖ протестированные на мутацию в гене PIK3CA. Исследование на наличие мутации проведено по линии про-

граммы «Совершенствования молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Исследования включали следующие мутации: C420R (экзон 7), E542K (экзон 9), E545A (экзон 9), E545G (экзон 9), E545K (экзон 9), Q546E (экзон 9), Q546R (экзон 9), H1047L (экзон 20), H1047R (экзон 20), H1047Y (экзон 20) и E545D (экзон 9). В качестве материала для исследований использовалась опухолевая ткань.

Результаты: Всего протестирована 31 больная с РМЖ. Мутация в гене PIK3CA выявилась у 14 пациенток из них E542K у 4, E545K у 5, H1047R у 4, H1047L у 1. Полученные результаты совпадают с данными по частоте их выявления, предоставленными другими исследованиями.

Результаты сравнения в группах пациенток с выявленными мутациями в гене PIK3CA и без нее не выявили значимого различия ни в возрасте манифестации заболевания, ни в частоте первичного регионального и отдаленного метастазирования. Однако для определения эффективности гормонотерапии в зависимости от спектра мутаций требуется больший объем выборки в рассматриваемом регионе.

Заключение: PIK3CA мутация, участвующая в механизмах канцерогенеза, является важным предиктором ответа на гормонотерапию и течение РМЖ. Его определение способствует своевременной коррекции тактики лечения и улучшению их результатов. Результаты молекулярно-генетического тестирования показали, что наиболее часто мутации встречаются в 9 и в 20 экзонах гена PIK3CA, 64% и 36% соответственно.

■ Сопроводительная терапия

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ЦИТОСТАТИКОВ БЛОКАТОРАМИ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Авторы: М.С. Некрасов¹, А.А. Кондратенко², А.А. Кокорина^{1,2}, Р.И. Глушаков^{1,2}

Место работы: 1. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Цель: Изучить влияние антагониста глутаматных рецепторов (ГР) мемантина в качестве средства профилактики индуцированной химиотерапией нейротоксичности (ИХТН).

Материалы и методы: Клиническое наблюдение выполнено на когорте онкологических больных (n=192) в возрасте от 55 до 78 лет со злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных топических локализаций, получающих комбинированную химиотерапию (ХТ) по схеме «пакли-

таксел-цисплатин» в индукционном режиме в качестве первичного лечения основного заболевания. Все пациенты получили не менее 6 циклов данной ХТ. Перед началом противоопухолевого лекарственного лечения пациенты были рандомизированно распределены на 2 равные группы, из которых 1 группа получала мемантин в дозировке 5 мг в сутки. Нейротоксичность оценивалась по шкале токсичности CTC-NCI, начиная со 2 цикла ХТ, при этом каждый пациент был осмотрен врачом-неврологом. Медиана наблюдения за пациентами составила 11,5 мес. Случаев отказа от приема мемантина не зарегистрировано. Статистический учет полученных данных проводили с помощью методов описательной статистики. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», Действующими Порядками и Стандартами оказания медицинской помощи.

Результаты: Наиболее частыми жалобами в рамках ИХТН в изучаемой нами когорте были повышенная чувствительность при контакте с холодными предметами, дискомфорт в горле и мышечные судороги. При этом распространенность нейропатии составила 13,5 и 32,3% после 2 цикла ХТ ($p < 0,05$), 21,9 и 45,8% после 3 цикла ХТ ($p < 0,05$), 30,2 и 53,1% после 4 цикла ХТ ($p < 0,05$), 42,7% и 62,5% после 5 цикла ХТ ($p < 0,05$) и 66,2% и 74,9% после 6 цикла ХТ для 1 и 2 групп соответственно. При этом также отмечалось уменьшение степени тяжести ИХТН: после 6 цикла лечения ИХТН 3–4 степени была зарегистрирована у 8,3% и 19,8% среди пациентов 1 и 2 групп соответственно ($p < 0,05$).

Заключение: Периферическая нейротоксичность ХТ проявляется дистальной и краниальной нейропатией и такими сегментарными вегетативными нарушениями как холинэргический синдром, синдром Рейно, нарушение функции кишечника и мочевого пузыря, нарушением потоотделения, ортостатической гипотензией и др. Блокаторы ГР за счет подавления эйкозотоксичности обладают выраженным нейропротективным эффектом. Также препараты данной фармакологической группы обладают антидепрессивным, противосудорожным, вегетотропным и умеренным противоболевым эффектом. По данным проведенного нами клинического наблюдения назначение мемантина в минимальной терапевтической дозе (5 мг в сутки) способствует профилактике индуцированной ХТ периферической нейротоксичности.

Экспериментальная онкология

■ Экспериментальная онкология

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИММУНОТЕРАПИИ (CAR-T ТЕРАПИИ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Авторы: В.К. Боженко, Я.Ю. Киселева, А.М. Шишкин, Е.Л. Джикия, Т.М. Кулинич

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Эл. почта: vbojenko@mail.ru

Цель: Разработка технологии получения CAR-T-лимфоцитов, генетически модифицированных химерными T-клеточными рецепторами, специфичными к антигенам CA125 и CEA с применением плазмидного вектора. Проведение комплекса доклинических исследований.

Материалы и методы: Мононуклеарные клетки были получены из образцов периферической донорской крови методом лейкофереза, трансфекцию плазмидных конструкций CAR-CA125 или CAR-CEA проводили методом электропорации (Аmaxa Nucleofector (Lonza)). Исследования эффективности в условиях *in vitro* проведены на CA125 позитивных культурах клеток рака яичника (OVCAR-3, OVKATE) и на CEA позитивных культурах рака толстой кишки (HCT116 и HT29), в качестве контрольных моделей были использованы HEK293 (линия не экспрессирующая CEA) и MCF-7 (не экспрессирующая CA125). Цитотоксические эффекты оценивали методами МТТ-теста, проточной цитофлуориметрии (Cytomix FC 500 (Beckman Coulter) и с использованием динамической системы мониторинга iCelligence. Контролем специфичности являлись ЛАК-клетки (лимфокинактированные киллеры). Исследования эффективности *in vivo* были проведены на моделях опухолей человека (OVCAR-3, HT29), пассируемых на бестимусных мышах. Оценивались параметры роста опухоли и продолжительность жизни животных при введении генно-модифицированных лимфоцитов в дозах 1×10^5 , 5×10^5 и 1×10^6 один раз в неделю. Основные параметры фармакокинетики были исследованы на двух видах животных — мышах и кроликах. Исследования токсичности включали оценку острой, подострой и специфических видов токсичности.

Результаты: Для обеих CAR-T конструкций в исследованиях *in vitro* показана эффективность в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих специфический антиген. Генно-модифицированные лимфоциты вызывали гибель опухолевых клеток в среднем $72,2\% \pm 6,1\%$, преимущественно путем апоптоза ($40,2\% \pm 4,8\%$). Исследования эффективности *in vivo* выявили достоверное торможение роста опухоли и увеличение продолжительности жизни животных при разовых дозах 5×10^5 и 1×10^6 клеток. Исследования фармакокинетики показали, что CAR-T лимфоциты обладают способностью к циркуляции в периферической крови с сохранением в них плазмидной ДНК и продуктов экспрессии (CAR) до 30 суток. Максимальная

концентрация наблюдается в периферической крови. Токсикологические исследования показали, что тестируемые CAR-T при однократном внутривенном и внутрибрюшинном введении в исследуемых эффективных дозах имеют минимальную токсичность.

Заключение: По результатам проведенного комплекса доклинических исследований сделан вывод о безопасности и эффективности разработанной технологии и возможности проведения первой фазы клинических испытаний.

АССОЦИАЦИЯ АМПЛИФИКАЦИЙ 3Q, 5P, 6P, 7Q, 8Q, 9P, 10P, 10Q, 12P, 13Q, 16P, 18Q, 19P СО СМЕРТНОСТЬЮ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ

Авторы: М.К. Ибрагимова, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков

Место работы: НИИ онкологии «Томский национальный исследовательский медицинский центр», Томск Российской академии наук

Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Цель: Целью настоящего исследования был анализ связи смертности при различных ЗНО и частоты 2-х и более фокальных амплификаций регионов 3q, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 10p, 10q, 12p, 13q, 16p, 18q, 19p по данным проекта TCGA.

Материалы и методы: В работе проанализированы данные ВОЗ по смертности в % от злокачественных новообразований различных локализаций и частота больных с 2 и более изучаемыми амплификациями в опухоли. Опухолевые локализации включали плоскоклеточный рак легкого, аденокарциному желудка, рак прямой кишки, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, аденокарциному толстой кишки, рак пищевода, рак яичников, меланому, плоскоклеточный рак шейки матки, РМЖ, саркому, рак почки, рак тела матки, аденокарциному простаты и рак щитовидной железы. Определяли частоту (%) встречаемости 2 и более амплификаций вышеуказанных регионов. Общее количество пациентов, включенных в анализ — 8356. В анализ включены данные только по солидным опухолям, из которых исключены опухоли мозга (мультиформная глиобластома, глиомы низкой степени) и уротелиальный рак мочевого пузыря, поскольку по этим конкретным локализациям нет данных по смертности, а также локализации, по которым в базе TCGA менее 100 больных.

Результаты: Наибольшая частота больных с 2 и более амплификациями идентифицированных регионов наблюдается при плоскоклеточной раке легкого — 72%, при этой локализации отмечается один из самых высоких уровней смертности — 89%. Наименьшая частота — при раке щитовидной железы, смертность при этой локализации составила 11%. Отмечается высокий уровень корреляции ($R=0,842$ при высоком уровне статистической значимости $p=0,000011$) между частотой 2 и более амплификаций идентифицированных регионов в опухоли и смертностью при различных локализациях.

При этом, важно отметить, что при некоторых локализациях частота 2 и более амплификаций идентифицированных регионов в опухоли ниже смертности. Это отмечается для рака легкого, желудка, пищевода, толстой кишки, предстательной железы и опухолей головы и шеи. Это означает, что в процессе лечения происходит стимуляция образования амплификаций, больше чем их элиминация под действием лечения. При других локализациях, таких как РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря и шейки матки, частота 2 и более амплификаций идентифицированных регионов в опухолях значительно выше частоты смертности. Это свидетельствует о том, что в процессе лечения этих локализаций в большей степени происходит элиминация клонов с амплификациями, чем их появление *de novo*.

Заключение: Таким образом, анализ связи частоты 2 и более амплификаций 3q, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 10p, 10q, 12p, 13q, 16p, 18q, 19p со смертностью при различных локализациях показал исключительно высокий уровень корреляции, что свидетельствует об универсальности наличия/отсутствия 2 и более амплификаций идентифицированных регионов как маркера исхода заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У РАЗНЫХ ЛИНИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Авторы: Н. И. Игнатова, И. Н. Дружкова, М. М. Лукина, А. В. Кашина, М. В. Ширманова

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

Эл. почта: n.i.evteeva@gmail.com

Цель: Создание химиорезистентных линий колоректального рака и характеристика изменений, происходящих в клетках на этапах формирования резистентности.

Материалы и методы: В работе использовались две линии колоректального рака человека HT29 и HCT116, отличающиеся по морфологии, выраженности эпителиально-мезенхимального перехода, скорости пролиферации и исходному уровню чувствительности к химиопрепаратам. Химиорезистентные линии получали путем многократного воздействия на клетки малыми дозами препаратов 5-фторурацил и оксалиплатин. Исходные концентрации препаратов составляли 1/10 от предварительно установленной IC50 и увеличивались в процессе культивирования до терапевтических концентраций и выше. Критерием формирования химиорезистентности к какому-либо препарату являлось статистически значимое повышение его ингибирующей дозы IC50 ($p \leq 0,05$) по сравнению с IC50 нерезистентной линии того же пассажа. На этапах формирования резистентности оценивали морфологические изменения, скорость пролиферации, выживаемость. Также оценивали популяцию опухолевых стволовых клеток по экспрессии маркеров CD133, CD44, CD24.

Результаты: Получены резистентные линии колоректального рака HT29_OXO, HT29_5FU, HCT116_OXO и HCT116_5FU. Процесс индуцирования химиорезистентности у клеточных линий занял 5 месяцев (20 недель) для HCT116 и 6 месяцев (24 недели) для HT29. В результате для линии HCT116 при формировании устойчивости к препарату оксалиплатин значение IC50 увеличилось в 25,3 раза ($0,75 \pm 0,16$ до $18,98 \pm 2,75$ мкМ), к препарату 5-фторурацил — в 14 раз ($3,16 \pm 0,14$ до $44,32 \pm 3,56$ мкМ). Для линии HT29 значение IC50 для оксалиплатина увеличилось в 3 раза ($1,97 \pm 0,08$ до $6,07 \pm 0,29$ мкМ), а для 5-фторурацила — в 2,8 раза ($13,92 \pm 2,52$ до $38,89 \pm 7,6$ мкМ).

У линии HCT116 при приобретении устойчивости к оксалиплатину наблюдалось снижение пролиферативной активности, а для 5-фторурацила время удвоения клеток было увеличено относительно контроля. У линии HT29 наблюдалось увеличение времени удвоения числа клеток на первых этапах наблюдения, а в конечной точке значения не отличались от контроля. Оценка перекрестной резистентности к оксалиплатину достоверно показала увеличение чувствительности к оксалиплатину клеток HCT116_5FU ($3,16 \pm 0,14$ vs $2,56 \pm 0,05$ мкМ) и увеличение чувствительности к 5-фторурацилу клеток HCT116_OXO ($0,75 \pm 0,16$ vs $0,40 \pm 0,06$ мкМ). Популяция опухолевых стволовых клеток увеличилась с приобретением линиями резистентности.

Заключение: Индуцирование химиорезистентности в разных линиях колоректального рака ведет к специфическим изменениям для каждой линии и сопровождается изменениями пролиферации и пула опухолевых стволовых клеток. Работа поддержана РФФИ № 18-29-09054.

АНАЛИЗ ТАРГЕТНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПЕПТИДОВ — ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ 6

Авторы: Т. М. Кулинич, А. В. Иванов, А. М. Шишкин, В. К. Боженко

Место работы: ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России, Москва

Эл. почта: sobral@mail.ru

Цель: Определение противоопухолевых свойств последовательностей, полученных с помощью методов математического моделирования и ингибирующих образование комплекса CDK 6/циклин D.

Материалы и методы: Исследованы показатели цитотоксического и цитостатического воздействия на опухолевые клетки четырех искусственных пептидных конструкций (ИПК). Исследование выполнено *in vitro* на культурах клеток линий опухолей человека: MCF-7, A549, SKOV-3, HCT116. Клетки культивировали в стандартных условиях: 37 °C, 5% CO₂, среда DMEM. Анализ проведен методом проточной цитометрии (Cytomics FC500, BC, США), оценены уровни апоптоза и некроза (Apoptosis Detection Kit, BC, Inc, Франция), уровень Bcl2 (Anti Human Bcl-2 (Caltag Laboratories, США)) и pRb (BD, США). Активность проли-

Экспериментальная онкология

ферации оценивалось в режиме «реального времени» системой RTCA iCELLigence (ACEA Biosciences) и методом проточной цитометрии по анализу фаз клеточного цикла, окраской PI фиксированных образцов.

Результаты: Исследуемые ИПК достоверно ($p < 0,05$) увеличивали уровень апоптоза и некроза в культурах пролиферирующих опухолевых клеток, клеточная гибель возрастала пропорционально концентрации пептидов в дозах от 10 до 40 мкМ, и составляла от $62,4\% \pm 5,8\%$ до $85,3\% \pm 6,7\%$ в зависимости от структуры ИПК и клеточной линии. После 24 часового воздействия на клетки ИПК апоптоз составлял от $29,7\% \pm 3,8\%$ до $76,1\% \pm 8,3\%$, также в образцах наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии Bcl-2. Было обнаружено, что наибольший цитотоксический и проапоптотический эффекты оказывали последовательности ИПК, имеющие в структуре несколько молекул изолейцина.

Анализ антипролиферативных свойств ИПК показал, что при увеличении концентрации пептидов до 20 мкМ наблюдается полная остановка процессов пролиферации, причем большинство клеток находится в G1-фазе клеточного цикла, т. е. блокируется переход G1-S (основная точка воздействия CDK6). Также отмечено снижение экспрессии pRb (в 1,8–2 раза по сравнению с контрольными значениями), что подтверждает специфичность цитостатического воздействия. Т. о. было показано, что пептидные последовательности, полученные с помощью методов математического моделирования, проявляют выраженные свойства ингибиторов CDK6.

Заключение: Разработанные пептидные конструкции оказывают выраженные специфические цитотоксический и цитостатический эффекты на опухолевые клетки и могут являться потенциальными кандидатами для дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00068/20.

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИКОСТНОЙ ИННОКУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ МЫШИ B16/F10 ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Авторы: А. В. Смирнова^{1,2}, П. О. Варакса¹, Е. Ю. Григорьева¹, Ю. С. Лагодзинская¹, Ю. А. Финогенова¹, Е. А. Калабина³, А. А. Липенгольц^{1,4}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логанова» ДЗМ, Москва; 3. ФИБХ им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино; 4. НИЯУ «МИФИ», Москва
Эл. почта: smirn-ova@mail.ru

Введение: Доклинические исследования радиофармацевтических препаратов и методов радиотерапии опухолевых заболеваний требуют создания нового типа моделей *in vivo*.

Перспективным могут стать модели внутрикостного типа инокуляции опухолевой суспензии клеток, охарактеризованных с точки зрения радиочувствительности. Модель такого типа может быть использована и как фантомная, и как модель для оценки биологической эффективности.

Цель исследования: Оценить динамику роста опухолевого узла B16/F10 у мышей C57Bl/6j на 8, 10, 21 и 28 сутки после инокуляции опухолевого материала клеток меланомы мышей B16/F10 в костномозговой канал большой берцовой кости.

Материалы и методы: Наркотизированным мышам линии C57Bl/6j ($n = 24$) в диафиз большой берцовой кости инокулировали культуральную суспензию клеток меланомы B16/F10 в объеме 0,02 мл с 2 тыс. клеток с 30% Матригеля. Динамику роста узла оценивали с 1 до 28 дня методом последовательных измерений в 3 взаимно-перпендикулярных плоскостях: длина, ширина и высота узла. В дальнейшем рассчитывали абсолютный объем опухолевого образования. Контроль метастатических поражений проводили методом компьютерной томографии с последующей верификацией при вскрытии.

Результаты: На пятые сутки после введения узел определялся визуально и формировался под кожей в виде тестоватой структуры с четкой границей между тканями области голени и маклока у 73,3% животных. К 8 суткам узел определялся визуально и пальпаторно у всех 100%. Динамика изменения размера опухолевого узла была определена на 8, 21 и 28 сутки, и была следующей: $191,95 \pm 26,20 \text{ мм}^3$, $661,54 \pm 576,61 \text{ мм}^3$, и $3602,08 \pm 2755,94 \text{ мм}^3$ соответственно. Для определения интенсивности опухолевой прогрессии использовали метод макроскопической оценки состояния трупного материала, который показал: наличие у всех 100% животных метастатических узлов как рядом с опухолью, так на отдалении от нее, поражения легких (100%) и селезенке (23,81%), трупы животных были кахексичными, подкожно-жировая и висцеральная жировая клетчатка полностью отсутствовала. Кости таза у 4,76% мышей не определялись из-за прорастания опухоли в малый таз с последующим лизисом костных структур.

Заключение: Инокуляция клеток хорошо переносилась животными, опухолевые изменения костной структуры были видны к 14 дню, что совпадало с выходом опухолевых масс в мягкие ткани. Методами классической гистологии планируется уточнение динамики роста и развития метастатических узлов в паренхиматозных органах при описанном типе перевивки.

СИНТЕЗ ЦИКЛЕН-ДИОНА

Авторы: Ю. В. Стукалов¹, Н. С. Калыгина¹, А. В. Смирнова^{1,2},
Е. Ю. Григорьева¹, Ю. С. Лагодзинская¹, А. А. Липенгольц^{1,3,4}

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва; 3. ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва; 4. ФГАОУ ВО «НИИУ «МИФИ», Москва

Эл. почта: smirn-ova@mail.ru

Введение: Разработка тераностических препаратов двойного назначения является одним из перспективных направлений создания новых противоопухолевых препаратов. Основой для таких лекарственных средств могут являться дендримеры – шарообразные полимерные структуры размером 5–10 нм. Для синтеза тераностических препаратов на основе дендримеров особый интерес представляет использование циклен-диона (1,4,7,10-тетра-азациклододекан-2,3-дион).

Цель: Синтез циклен-диона.

Материалы и методы: Реактивы квалификации «чда» и «хч», бидистиллированную воду, а также программное обеспечение MarvinSketch фирмы ChemAxon's (свободная лицензия).

Результаты: В процессе исследования важной задачей было определение максимально упрощенного метода и способа получения циклен-диона в количественных объемах. С помощью темплатного синтеза первоначально получали комплекс циклен-диона с хлоридом лантана, затем его переводили в целевой продукт реакцией с бикарбонатом натрия. В результате работы была разработана, апробирована и адаптирована схема синтеза циклен-диона, представленная на рис. Выход на каждой стадии реакции оценивали как «количественный» с высокой степенью чистоты.

Заключение: Разработана и апробирована простая технология синтеза циклен-диона практически с количественным выходом. Данная технология может существенно облегчить процесс синтеза конструкций на основе дендримеров.

МИКРОБИОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Авторы: О. В. Ковалева, П. А. Подлесная, М. А. Рашидова, Д. В. Самойлова, В. В. Мочальникова, А. Н. Грачев

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

Эл. почта: ovkovaeva@gmail.com

Цель: Целью данной работы является изучение прогностической значимости общей бактериальной нагрузки опухолей легкого в зависимости от фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолей НМРЛ.

Материалы и методы: В данное исследование были включены 89 пациентов оперированных по поводу НМРЛ в ФГБУ

«НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина». Исследование фенотипа клеток воспалительного инфильтрата опухолевой стромы проводилось методом иммуногистохимии с использованием антител к маркерам макрофагов (CD163, iNOS) и Т-клеток (CD3, CD8 и FOXP3).

Оценку общей бактериальной нагрузки опухолей проводили по уровню экспрессии ген 16S рРНК методом ПЦР в режиме реального времени на образцах тотальной ДНК, выделенной из парафиновых блоков. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых дожития по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи логарифмического рангового критерия.

Результаты: Мы показали, что повышенная экспрессия iNOS опухолевыми клетками может являться благоприятным прогностическим фактором, однако эта тенденция не достигла статистической достоверности ($p = 0,0624$). Общая бактериальная нагрузка, как и количество FOXP3 положительных клеток в опухоли по нашим данным не являются прогностическими маркерами и не влияют на общую выживаемость пациентов. Далее мы провели анализ выживаемости в зависимости от экспрессии исследуемых маркеров совместно с общей бактериальной нагрузкой. Мы впервые показали, что высокая экспрессия iNOS в совокупности с повышенной бактериальной нагрузкой является маркером хорошего прогноза по сравнению с группой пациентов с высокой бактериальной нагрузкой и низкой экспрессией iNOS (HR 0,1824 (0,05563–0,5983); $p = 0,0123$). Интересно отметить, что в группе случаев с низкой бактериальной нагрузкой уровень экспрессии iNOS не является прогностически значимым.

Также мы впервые показали, что высокая бактериальная нагрузка опухолей с иммуносупрессией (большим количеством регуляторных (FOXP3) Т-клеток) является маркером плохого прогноза при НМРЛ по сравнению с группой с высоким содержанием бактерий и низким содержанием FOXP3 (HR 4,651 (1,362–15,88); $p = 0,0116$). Также, как и в случае с iNOS, FOXP3 является прогностическим маркером только для группы пациентов с высокой бактериальной нагрузкой.

Заключение: В целом в результате проведенных исследований мы показали, что высокая бактериальная нагрузка опухоли может являться как плохим, так и хорошим прогностическим фактором в зависимости от фенотипа опухолевой стромы и состояния противоопухолевого иммунитета. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-09069.

Экспериментальная онкология

**ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ
N-ДЕЦИЛТРОПИНА НА МОДЕЛИ
АСЦИТНОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Авторы: М. С. Некрасов¹, В. Е. Гмиро², А. А. Кондратенко^{1,3},
М. О. Соколова³, А. Л. Семёнов⁴, Р. И. Глушаков³

Место работы: 1. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Институт экспериментальной медицины СЗО РАН, Санкт-Петербург; 3. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; 4. ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Цель: В эксперименте определить наличие противоопухолевой активности блокатора ГР N-децилтропин хлорида (субстанция ИЭМ — 1460), являющегося блокатором АМ-РА-ГР и агонистом полиаминного сайта NMDA-ГР на модели асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей.

Материалы и методы: Экспериментальное исследование проведено на 80 половозрелых лабораторных животных — самках беспородных мышей. Опухолевую культуру из коллекции опухолевых штаммов НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова Минздрава РФ (2 пассаж,) трансплантировали лабораторным животным по стандартной методике (интродукция, разведение суспензии выполнялось до концентрации 30×10^6 в 0,2 мл). После трансплантации опухолевой культуры лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы по 20 животных в каждой: 1 группа получала N-децилтропин хлорида 2 мг/100 г 1 раз в сутки, 2 группа однократную внутривенную инъекцию цисплатина в дозе 15 мг/100 г, 3 группа получала цисплатин и N-децилтропин хлорида вместе как 1 и 2 группа, 4 группа являлась сравнением. Исследуемая субстанция вводилась растворенной в желатиновом геле интрагастрально с помощью атравматического зонда.

Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием показателей медианы продолжительности жизни в группах с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости — по тесту Манта-Хансена. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом.

Результаты: Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составили 14,65 (95% ДИ 13,86–16,54), 15,25 (95% ДИ 14,19–17,51), 17,6 (95% ДИ 15,28–19,56) и 9,55 (95% ДИ 8,43–12,46) дней для 1, 2, 3 и группы срав-

нения соответственно. Отмечалось увеличение продолжительности жизни составило 53,4% (t-критерий = 5,3; $p < 0,05$), 59,7 (t-критерий = 6,5; $p < 0,05$), 84,3 (0,83%; t-критерий = 10,9; $p < 0,01$) в 1, 2 и 3 группах.

Заключение: Таким образом, индукция сочетания блокатора ГР с цисплатин оказывает положительное влияние на течение асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей в эксперименте.

**ОНКОПАТОЛОГИЯ И ГИПЕРТИРЕОЗ: ЕСТЬ
ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?**

Авторы: П. Д. Симонян

Место работы: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Эл. почта: Plo_simonyan@mail.ru

Цель: В эксперименте на модели перевиваемой асцитной опухоли Эрлиха изучить влияние медикаментозно-индуцированного гипотиреоза и гипертиреоза на продолжительность жизни лабораторных животных.

Материалы и методы: Проводили эксперимент на трех группах лабораторных животных, каждая из которых включала 40 самок беспородных мышей. Животным первой и второй группы была воссоздана модель медикаментозно-индуцированного гипотиреоза и гипертиреоза, а третья являлась группой сравнения.

Результаты: Проведена оценка влияния медикаментозно-индуцированного гипотиреоза и гипертиреоза на продолжительность жизни беспородных мышей на модели опухолевого процесса, индуцированного внутрибрюшным введением культуры опухолевых клеток, в правый бок. Развитие опухолевого процесса в эксперименте сопровождалось у лабораторных животных появлением опухоли на месте пересадки опухолевой культуры. Различия визуально определялись, начиная с 5 дня после инокуляции. В ходе экспериментального наблюдения отмечалось увеличение продолжительности жизни лабораторных животных в группе гипотиреоза и, наоборот, уменьшение данного параметра в группе гипертиреоза. Состояние гипертиреоза привело к снижению продолжительности жизни на 30,0% в сравнении с контрольной группой. А состояние гипотиреоза по отношению к контрольной группе показало увеличение продолжительности жизни до 25,0%. При сравнении значений в «противоположных» группах гипотиреоза и гипертиреоза отмечались достоверные различия в показателях медианы продолжительности жизни.

Заключение: Индукция гипотиреоза введением пропилтиоурацила достоверно увеличивает продолжительность жизни лабораторных животных с перевиваемой асцитной опухолью Эрлиха в среднем на 83,3%, $p = 0,02$.

L-тироксин приводит к сокращению продолжительности жизни мышей с перевиваемой опухолью Эрлиха (сокращение в среднем на 27,1%, $p = 0,26$).

Достоверное увеличение продолжительности жизни животных перевитым опухолью Эрлиха и пропилтиоурацил-индуцированным гипотиреозом подтверждает данные других авторов, полученные на других моделях экспериментального опухолевого процесса. Наше исследование на модели перевитого опухоли Эрлиха подтверждает роль избыточных или недостаточных концентраций тиреоидных гормонов в регуляции опухолевого роста. Изучение тиреоидного статуса путем определения уровней тиреотропного гормона и свободного тироксина у онкологических больных с целью прогнозирования пятилетней выживаемости и оценки ответа на терапию.

Вопрос индукции управляемого гипотиреоза как компонента противоопухолевой терапии в настоящее время требует накопления знаний в сфере качества жизни онкологического пациента с измененным тиреоидным статусом, уточнения профиля безопасности тиреостатиков и этического одобрения. Если отсутствие кумулятивного действия от сочетания пропилтиоурацила с противоопухолевыми агентами будет иметь место в клинических исследованиях, то создаются предпосылки для использования индукции гипотиреоза в качестве паллиативной терапии злокачественных новообразований.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ N-ДЕЦИЛТРОПИНА НА МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Авторы: М.С. Некрасов¹, В.Е. Гмиро², А.А. Кондратенко^{1,3}, М.О. Соколова³, А.Л. Семёнов⁴, Р.И. Глушаков^{1,3}

Место работы: 1. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; 2. Институт экспериментальной медицины СЗО РАН, Санкт-Петербург; 3. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург; 4. ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Цель: В эксперименте на модели асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей определить наличие противоопухолевой активности N-децилтропин хлорида (субстанция ИЭМ-1460), являющегося блокатором AMPA-глутаматных рецепторов (ГР) и агонистом полиаминного сайта NMDA-ГР.

Материалы и методы: Экспериментальное исследование проведено на 80 половозрелых лабораторных животных — самках беспородных мышей. Опухолевую культуру из коллекции опухолевых штаммов НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова Минздрава РФ (2 пассаж,) трансплантировали лабораторным животным по стандартной методике (интروперитонеально, разведение суспензии выполнялось до концентрации 30×10^6 в 0,2 мл).

После трансплантации опухолевой культуры лабораторные животные были рандомизированно распределены

на 4 равные группы по 20 животных в каждой: 1 группа получала N-децилтропин хлорида 2 мг/100 г 1 раз в сутки, 2 группа однократную внутривентральную инъекцию цисплатина в дозе 15 мг/100 г, 3 группа получала цисплатин и N-децилтропин хлорида вместе как 1 и 2 группа, 4 группа являлась сравнением. Исследуемая субстанция вводилась растворенной в желатиновом геле интрагастрально с помощью атравматического зонда.

Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием показателей медианы продолжительности жизни в группах с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости — по тесту Манта-Кокса. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом.

Результаты: Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составили 14,65 (95% ДИ 13,86–16,54), 15,25 (95% ДИ 14,19–17,51), 17,6 (95% ДИ 15,28–19,56) и 9,55 (95% ДИ 8,43–12,46) дней для 1, 2, 3 и группы сравнения соответственно. Отмечалось увеличение продолжительности жизни составило 53,4% (t-критерий = 5,3; $p < 0,05$), 59,7 (t-критерий = 6,5; $p < 0,05$), 84,3 (0,83%; t-критерий = 10,9; $p < 0,01$) в 1, 2 и 3 группах.

Заключение: В злокачественно клетках, в отличие от нормальных, наблюдается возникновение и резкий рост глутаматных рецепторов, при этом в процессе опухолевого роста формируется пул опухолевых клеток, характеризующийся интенсивной экспрессией как NMDA-, так и AMPA-ГР. По данным выполненного эксперимента сочетание блокатора ГР с цисплатином оказывает положительное влияние на течение асцитной опухоли Эрлиха у самок беспородных мышей.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ИНТРАДЕРМАЛЬНОГО АНАЛИЗА В ДЕРМАТООНКОЛОГИИ

Авторы: М.Ю. Мяснянкин

Место работы: Лечебно-диагностический центр «Медика», Санкт-Петербург

Эл. почта: oncologmisha@gmail.com

Цель: Выявление СИА-скопических особенностей сложных для своевременного выявления таких патологий, как меланома *in situ*, диспластический невус, подногтевые образования, позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.

Экспериментальная онкология

Материалы и методы: В исследование включены 56 пациентов (35 женщин и 21 мужчина) с пигментными образованиями кожи ($n=44$) и с изменениями ногтевого ложа ($n=12$). Средний возраст пациентов составлял $48 \pm 3,1$ год. Всем пациентам выполнялась СИА-скопия на дооперационном этапе. Данные фиксировались в табличном формате с последующим гистологическим исследованием операционного (биопсийного) материала.

В процессе СИА-скопии с последующей компьютерной обработкой аппарат для СИА-скопии формирует изображения, которые называются СИА-сканы распределения общего меланина в новообразовании, дермального меланина, СИА-скан гемоглобина, СИА-скан коллагена. Получаемые в ходе исследования изображения дают ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм.

Результаты: При анализе заключений патоморфологического исследования получены следующие результаты, которые напрямую коррелируют с выявленными особенностями СИА-сканов: 22 — меланомы кожи, 8 — меланомы кожи *in situ*, 14 — диспластических невуса, 6 — подногтевых меланомы, 6 — онихомикоза, паронихии. При СИА-скопии пигментного образования кожи (меланомы *in situ*): СИА-скан 1 — атипичная ассиметричная пигментная нерегулярная сеть, нерегулярные бесструктурные участки в пределах новообразования, край новообразования по типу «изъеденного молью».

СИА-скан 2 — неравномерная пигментация, ассиметрично расположенный участок черной окраски. СИА-скан 3 — ассиметричные очаги зеленого цвета. Дермальный меланин ассиметрично распределен. СИА-скан 4 — ассиметричного расположенные очаги белого цвета, окруженные интенсивно окрашенными участками красно-розового оттенка. Кровеносные сосуды вытесняются из папиллярного слоя дермы. СИА-скан 5 — бесцветные бесструктурные участки в местах локализации дермального меланина. В свою очередь диспластические невусы не имеют характерного распределения дермального меланина, как это при СИА-скане 3.

При СИА-скопии подногтевых образований (подногтевая меланомы): СИА-скан 1 — атипичная пигментные неравномерные разной толщины полосы, коричневый фон, нерегулярные бесструктурные участки в пределах новообразования, ширина полосы линий у дистального ногтевого валика больше, чем у проксимального валика. СИА-скан 2 — неравномерная пигментация, ассиметрично расположенные непараллельные полосы черной окраски. СИА-скан 3 — диффузно расположенные в пределах новообразования продольный очаг зеленого, синего цветов. Ассиметрично расположенный отдельный полихромный очаг.

Цвет в очагах варьирует от зеленого до бирюзового, синего и центрально расположенного — фиолетового оттенков. Ассиметрия дермального меланина. СИА-скан 4 — редкие нерегулярные бесструктурные участки — сосуды вытиснутые опухолью, светло-розовый оттенок в пределах ново-

образования. СИА-скан 5 — бесцветные бесструктурные участки в местах локализации меланина, очаг неправильных очертаний более светлого оттенка.

Заключение: 1. Приведенный опыт СИА-скопии в диагностике подногтевых образований открывает новые возможности в связи с тем, что СИА-сканы с подногтевой пластиной и нативная картина не отличаются по диагностической ценности. 2. Весьма значима СИА-скопия при постановке такого сложного диагноза как меланомы *in situ*, который требует незамедлительного хирургического лечения, и диспластического невуса кожи, в случае которого допустимо наблюдение. 3. Продемонстрированный клинический опыт показывает высокую прогностическую значимость СИА-скопии в дифференциальной диагностике подногтевых злокачественных образований с доброкачественной и инфекционной природой поражения ногтевого ложа. 4. Внедрение СИА-скопии имеет большое будущее в качестве скрининга, выявления опухолей кожи и меланомы.

ГАЛЕКТИНЫ-1, 3 КАК ФАКТОРЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Авторы: В. С. Полетика¹, Ю. В. Колобовникова¹, О. И. Уразова¹, О. А. Васильева¹, А. И. Дмитриева², К. И. Янкович², В. В. Новицкий¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; 2. Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск

Эл. почта: vpoletika@yandex.ru

Цель: Установить особенности субпопуляционного состава и цитокин-секреторной активности Т-лимфоцитов крови (Th1, Th17 и Treg) во взаимосвязи с концентрацией галектина-1 и галектина-3 в плазме крови у больных раком толстого кишечника.

Материалы и методы: В исследование были включены 26 пациентов с диагнозом рака толстого кишечника проходивших лечение в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». В группу контроля вошли 17 здоровых доноров. Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, плазма крови и супернатанты суспензионной культуры мононуклеарных лейкоцитов.

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител, меченых флуоресцентными метками (PerCP-Cy5.5, Alexa Fluor 488, PE, APC; BD Biosciences, США; RnD Systems, США). Содержание галектина-1 и галектина-3 (в плазме крови) и IFN γ , IL-17A и TGF β 1 (в супернатантах культуры мононуклеарных лейкоцитов *in vitro*) измеряли методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: У больных раком толстого кишечника установлено значимое увеличение концентрации галектина-1 и галектина-3 в плазме крови по сравнению со значениями соответствующих показателей у здоровых доноров.

«По результатам проточной цитометрии, содержание CD4 T-bet Th1-лимфоцитов, CD4 RORC2 Th17-лимфоцитов в крови и секреция IL-17 *in vitro* у пациентов оказались ниже, чем в контрольной группе. При этом относительное количество CD4 FoxP3 Treg-клеток в крови и базальная секреция Treg-маркерного цитокина TGFβ1 *in vitro*, напротив, были повышены. Плазменная концентрация галектинов-1, 3 отрицательно коррелировала с содержанием Th1-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов в крови и секрецией IL-17 лимфоцитами *in vitro*. С другой стороны, выявлены положительные ассоциации между уровнем галектинов 1 и 3 и содержанием CD4 FoxP3 Treg клеток в крови и секрецией TGFβ1 мононуклеарными лейкоцитами *in vitro*.

Заключение: При раке толстого кишечника повышенный уровень галектинов 1 и 3 в крови сопряжен с количественным дефицитом и угнетением секреторной активности эффекторных Т-лимфоцитов, и, напротив, активацией иммуносупрессорных функций регуляторных Т-клеток. Полученные результаты указывают на негативную роль галектина-1 и галектина-3 в механизмах регуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника. Работа поддержана грантом Президента РФ (МД-2788.2019.7).

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ПРИ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ БЕЛКОВЫХ МАРКЁРОВ В ТКАНИ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Авторы: А.А. Башарина¹, Е.А. Рукавишникова^{1,2}, Е.А. Богуш^{1,3}, Н.О. Вихлянцев¹, А.Б. Равчеева¹, С.Д. Коломийцев¹, Т.А. Богуш¹

Место работы: 1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 2. МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; 3. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Эл. почта: Tatbogush@mail.ru

Цель: Аналитическая валидация ранее разработанного авторами иммунофлуоресцентного метода с использованием проточной цитометрии для изучения опухолевых маркёров в ткани солидных новообразований.

Материалы и методы: Валидация метода проведена при количественной оценке экспрессии белка βIII-тубулина (TUBB3) в суспензиях клеток немелкоклеточного рака легкого, полученных из хирургических образцов опухоли. Для иммунофлуоресцентного окрашивания использовали первичные моноклональные антитела к TUBB3 (ab7751) и вторичные антитела, конъюгированные с красителем DyLight650 (ab98729). Измерение флуоресценции проводили на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter).

Уровень экспрессии TUBB3 (%) — количество специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля (инкубация клеток только с вторичными антителами). Вычисление проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Все эксперименты выполнены одним исследователем на одном и том же оборудовании.

Результаты: Проведен анализ двух валидационных параметров: сходимости результатов и временной стабильности иммунофлуоресцентной окраски.

Сходимость — это оценка воспроизводимости результатов, полученных при многократном анализе одного и того же образца в одинаковых условиях. Оценка сходимости проведена на трёх образцах опухолей разных больных при трёх повторных измерениях экспрессии TUBB3 в каждом образце в двух повторах опыта с интервалом 24 ч. Измерение флуоресценции проведено в течение 1 ч после окрашивания. Для статистического анализа полученных результатов использован коэффициент вариации (CV, %), рассчитанный как отношение среднеквадратического отклонения уровня TUBB3 к его среднему значению.

Для всех образцов опухолей коэффициенты вариации и их средние значения не превысили 20%, что, согласно рекомендациям по аналитической валидации методов, позволяет считать результаты метода сходимыми.

Оценка временной стабильности окраски проведена на трёх образцах опухолей при трёх повторных измерениях уровня TUBB3 в каждом образце в одном повторе опыта: сразу после завершения окрашивания (в течение 1 ч), а также через 6 и 24 ч. Для статистического анализа полученных данных использован коэффициент вариации (CV, %) между начальным уровнем экспрессии TUBB3 (в течение 1 ч после завершения окрашивания) и последующими временными точками анализа — 6 и 24 ч.

Средние коэффициенты вариации уровня экспрессии TUBB3 в опухолевых клетках через 6 и 24 ч после завершения окрашивания относительно исходных показателей (в течение 1 ч после окрашивания) составили 7,6% и 9,1%, соответственно. При таких коэффициентах вариации иммунофлуоресцентная окраска является стабильной.

Заключение: Показана сходимость и временная стабильность результатов количественной оценки экспрессии TUBB3 в ткани солидных опухолей при использовании разработанного авторами метода иммунофлуоресцентного окрашивания, ассоциированного с проточной цитометрией.

■ Морфология опухолей

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Авторы: Л.Е. Синянский, С.В. Вторушин, С.Г. Афанасьев,
С.С. Наумов

Место работы: 1. НИИ онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской акаде-
мии наук, Томск; 2. Сибирский государственный медицинский
университет, Томск

Эл. почта: dr.sinyanskii@gmail.com

Цель: Изучить клинико-морфологические особенности
аденокарциномы толстой кишки в зависимости от экс-
прессии белков-регуляторов аутофагии, апоптоза и про-
лиферативной активности в опухоли.

Материалы и методы: В исследование были включены
100 пациентов с раком толстой кишки T1–4bN0–2bM0, на-
ходящихся на лечении в торакоабдоминальном отделении
НИИ онкологии Томского НИМЦ. Критерием включения
в исследование явился гистологически подтвержденный
рак толстой кишки. В качестве критериев исключения
учитывалась IV стадия заболевания, предоперационное
лечение. Средний возраст больных составил $61,7 \pm 10,1$ лет.
Включенные в исследование пациенты распределялись
по полу следующим образом: 49 пациентов — мужчины
(средний возраст $63,4 \pm 10,6$ лет) и 51 — женщины (средний
возраст $62,1 \pm 1,8$).

Распространенность онкологического заболевания опре-
делялась согласно международной классификации TNM
(7 издание). У 10 (10%) пациентов была установлена I ста-
дия заболевания, у 18 (18%) — IIA стадия, у 14 (14%) — IIB
стадия, у 13 (13%) — IIC стадия, у 7 (7%) — IIIA стадия,
у 35 (35%) — IIIB стадия и у 3 (3%) — IIIC стадия. Хи-
рургическое лечение было выполнено всем пациентам
в объеме гемиколонэктомии или резекции кишки. В по-
слеоперационном периоде 46 пациентов получили по
показаниям различные варианты адъювантного лечения,
в соответствии с клиническими рекомендациями. Морфо-
логическому исследованию подвергался операционный
материал. Исследование проводилось с помощью све-
тового микроскопа фирмы AxioScore A1 Carl Zeiss). Учи-
тывалась макроскопическая форма опухоли, глубина ее
прорастания, края резекции, проводилось исследование
всех лимфатических узлов на предмет метастатического
поражения. Диагноз устанавливался согласно «Гистоло-
гической классификации опухолей желудочно-кишечного
тракта» (ВОЗ, 2010).

Определялась принадлежность опухоли к гистологическо-
му типу. У 87 (87%) больных опухоль была неспецифиче-
ской аденокарциномой толстой кишки различной степени
дифференцировки, у 13 (13%) пациентов — муцинозная

аденокарцинома. Изучение различных молекулярных
параметров рака толстой кишки проводили на парафи-
новых срезах опухолевой ткани иммуногистохимическим
способом. Исследование выполнялось по стандартной
методике на автоматическом иммуногистостейнере Bond
MAX (Leica Biosystem). При исследовании применяли сле-
дующие антитела к Ki-67 (Clone SP6, RTU), к онкопротеину
p53 (Clone CM1, 1:150), к Bcl-2 (Clone Bcl2/100/D5, рабочее
1:80), Anti-Beclin 1 antibody, (кроличьи поликлональные,
рабочее 1:100), Rabbit Anti-human m-TOR Polyclonal (кро-
личьи поликлональные, 1:100). Анализ полученных данных
проводился методами описательной статистики, диспер-
сионного анализа, непараметрического критерия χ^2 с ис-
пользованием пакета программ Statistica 10.0. Различия
между исследуемыми признаками считались статистиче-
ски значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты: На первом этапе исследования был проведен
анализ частоты встречаемости и особенностей экспрессии
молекулярных маркеров в зависимости от ряда клинико-
морфологических параметров. Было показано, что экс-
прессия всех изученных белков в опухоли существенно
не зависела от возраста и пола пациентов, гистологиче-
ского типа новообразования. При дальнейшем анализе
пациенты были разделены на подгруппы в зависимости
от локализации опухоли в правой или левой половине
толстой кишки: у 28 больных опухоль диагностирована
в правой половине, а у 72 пациентов — в левых отделах
толстой кишки. При оценке связи процента, наличия
и уровня экспрессии белка регулятора аутофагии m-TOR
значимых отличий в опухолях правой и левой половины
толстой кишки обнаружено не было ($F = 0,96$, $p = 0,34$;
 $\chi^2 = 0,33$, $p = 0,58$; $\chi^2 = 2,64$, $p = 0,25$, соответственно). Од-
нако анализ частоты экспрессии Beclin-1 в зависимости
от локализации новообразования показал статически
значимые отличия.

Так, в подгруппе больных с наличием опухоли в правой по-
ловине толстой кишки позитивная экспрессия Beclin-1 об-
наруживалась в 94% случаев, в то время как при опухолях
левой половины она составила 76% ($\chi^2 = 4,78$, $p = 0,04$). Про-
цент и уровень экспрессии белка Beclin-1 в опухоли не отли-
чался в группах с локализацией опухоли в правой и левой
половине толстой кишки ($F = 0,85$, $p = 0,36$ и $\chi^2 = 0,5$, $p = 0,87$,
соответственно). Важно отметить, что уровень экспрессии
белков аутофагии существенно отличался при разной
степени дифференцировки аденокарциномы толстой
кишки. Наименьший процент экспрессии Beclin-1 и m-TOR
наблюдался в низкодифференцированных карциномах
($p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно). Зависимости между
уровнями экспрессии Beclin-1 и m-TOR и глубиной инвазии
опухоли обнаружено не было ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,07$ и $\chi^2 = 0,6$,
 $p = 0,7$ соответственно). Также не было обнаружено связи
между уровнем экспрессии протеина p53 и антиапоптоти-
ческого белка Bcl-2 и глубиной инвазии опухоли ($\chi^2 = 1,3$,
 $p = 0,39$ и $\chi^2 = 2,18$; $p = 0,39$, соответственно). Однако уро-
вень пролиферативной активности в опухолевых клетках
был сопряжен с глубиной инвазии опухолью. В тех случаях,

когда регистрировалась высокая пролиферация (индекс Ki-67 > 70%) инвазия ограничивалась мышечным слоем. При снижении пролиферативной активности чаще отмечено распространение опухоли за пределы мышечного слоя стенки кишки ($p = 0,001$). Наличие некроза в опухоли, как известно неблагоприятного прогностического признака, было сопряжено с высокими уровнями экспрессии белка аутофагии m-TOR ($\chi^2 = 9,26$, $p = 0,009$), онкопротеина p53 ($\chi^2 = 6,3$, $p = 0,04$) и высоким уровнем пролиферативной активности ($F = 4,5$, $p = 0,043$). Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным фактором прогноза при раке толстой кишки. В связи с чем представляло интерес проанализировать изучаемые молекулярные паттерны в опухоли с частотой развития данной формы опухолевой прогрессии. Согласно нашим данным индекс пролиферативной активности был сопряжен с частотой лимфогенного метастазирования. Так, в диапазоне уровня пролиферации от 35 до 70% (процент позитивно окрашенных опухолевых клеток) наблюдалась большая частота опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов ($p = 0,003$). Снижение уровня экспрессии в опухоли m-TOR было связано с развитием метастазов в лимфатических узлах ($p = 0,03$), в то время как уровень экспрессии Beclin-1 существенно не различался в группах больных с наличием (N) и отсутствием регионарных метастазов (N -).

Заключение: Результаты проведенного исследования отчетливо показывают связь изученных молекулярных параметров аутофагии, апоптоза, пролиферативной активности клеток аденокарцином толстой кишки с клиническими и морфологическими параметрами новообразования. Ряд изученных маркеров имеет отличия в опухолях правой и левой половины толстой кишки, сопряженность со степенью дифференцировки, глубиной инвазии в стенке кишки, наличием некроза опухоли. Полученные данные свидетельствуют, что снижение экспрессии белков-регуляторов аутофагии и уровень пролиферации в опухоли сопряжены с частотой лимфогенной диссеминации.

УРОВЕНЬ ЦОК И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ НЕКОТОРЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Авторы: И.А. Круглова¹, А.Н. Денисенко¹, О.В. Уткин², С.В. Зинovieв³

Место работы: 1. ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний Новгород; 2. ФБУН Нижегородский научный исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород; 3. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Эл. почта: irisha-kruglova@yandex.ru

Цель: Установить наличие связи между уровнем ЦОК в периферической крови пациентов с онкологическим процессом и морфологической формой опухоли.

Материалы и методы: Объектом исследования являлась периферическая кровь 41 пациента с верифицированным онкологическим процессом различной локализации IIb–IV стадии. Кровь забиралась в объеме 6,0 мл в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта цитрат натрия (3,2%). Выделение ЦОК выполнено при центрифугировании в градиенте плотности при ускорении не более 800 g в течении 10 минут. Из полученного материала приготовлено по 2 цитологических препарата с использованием цитоцентрифуги Hospitex diagnostics (Италия) и окрашенных по Романовскому. Подсчет ЦОК проводился на светооптическом уровне с использованием микроскопа Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Конечным результатом считалось общее количество выявленных клеток. Контрольной группой были образцы периферической крови 10 пациентов без онкологического процесса.

Результаты: В общем количестве образцов ЦОК были выявлены в 46,3% случаев (19 образцов) в количестве 1–14 клеток.

В морфологической структуре первичных опухолей по результатам гистологического исследования образцы разделились следующим образом: плоскоклеточный рак — 6, аденокарцинома — 19, уротелиальная карцинома — 14, GIST желудка — 1, мезотелиома плевры — 1. Анализ подсчета ЦОК при различных морфологических формах опухоли показал, что при плоскоклеточном раке выявилось 4–10 клеток (4–6 кл. при III ст., 7–10 кл. при IV ст.), при аденокарциноме от 1 до 6 клеток (1–3 кл. при III ст., 4–6 кл. при IV ст.), при уротелиальной карциноме от 2 до 14 клеток (2–4 кл. при II ст., 7–14 кл. при III ст.). В образцах крови пациентов с GIST и мезотелиомой ЦОК обнаружены не были.

В образцах крови контрольных пациентов ЦОК так же не обнаружены.

Заключение: Уровень ЦОК в периферической крови пациентов с онкологическим процессом имеет различия в зависимости от морфологической формы опухоли, что требует дальнейшего изучения. Наибольшее количество ЦОК в нашем исследовании выявлено при переходном-клеточной (уротелиальной) морфологической форме рака.

Детская онкология

■ Детская онкология

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Авторы: А.В. Попа¹, Е.С. Беляева², Г.Л. Менткевич³, М.Ю. Рыков⁴

Место работы: 1. РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; 2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; 3. Клиника «Нейровита», Москва; 4. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Оценить результаты лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы: С апреля 2003 г. по 2019 г. включено в исследование 134 ребенка (69 мальчиков и 65 девочек) в возрасте от 3 до 18 лет ($12,5 \pm 2,3$) с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. После стадирования у 42 (31,3%) детей была диагностирована II стадия с большой опухолевой массой, III стадия — у 28 (20,9%) больных, а IV — у 64 (47,8%) пациентов.

Индуктивное лечение состояло из 4 курсов курсов химиотерапии интенсифицированного BEACOPP (escBEACOPP). Консолидирующая терапия была различной для мальчиков и девочек и зависела от ответа на терапию индукции. Девочки с хорошим ответом на лечение (ПЭ, ЧЭ1–70% сокращения объема опухоли) получали 4 курса COPP/ABV без проведения лучевой терапии. Мальчики с ПЭ и ЧЭ1 получали 2 курса ABVD с последующей лучевой терапией на зоны поражения СОД 20 Гр.

Результаты: Полный ответ после 4 курсов индукции escBEACOPP был получен у 43 (32,1%) пациентов, ЧЭ1 — у 73 (54,5%) больных, ЧЭ2 — у 16 (12,9%) детей, стабилизация болезни — у 2 детей. Безрецидивная выживаемость составила $92,2 \pm 2,4\%$, бессобытийная выживаемость — $90,7 \pm 2,6\%$ и общая выживаемость — $97,7 \pm 1,3\%$. Из 47 девочек, которым не была проведена лучевая терапия, у 5 в дальнейшем развился рецидив заболевания, все они в настоящее время находятся во второй полной ремиссии. Несмотря на выраженную гематологическую токсичность (IV степень у 46,5% больных) один ребенок умер от сепсиса и у одного отмечался мукозид III ст. Другой токсичности отмечено не было.

Заключение: Результаты лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (II с большой опухолевой массой, III и IV стадии) все еще неудовлетворительные. Более интенсивная химиотерапия может повысить выживаемость этой группы больных.

Лечение детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина по протоколу ЛХ-2007 НИИ ДОГ, основанным на escBEACOPP, показало высокую его эффективность и относительно приемлемую токсичность. Более того, благодаря более удалось избежать лучевой терапии у 47 девочек,

что, возможно, в будущем сократит вероятность развития опухоли грудных желез у этой группы больных.

■ Лучевая терапия

ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА
ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Авторы: Т.М. Шарабура^{1,2}, И.И. Алиев¹, И.М. Топеха¹, К.В. Шелехова¹, Т.Н. Бочкарева²

Место работы: 1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Эл. почта: tatyana1612@yandex.ru

Цель исследования заключалась в оценке лечебного патоморфоза после неоадъювантной лучевой терапии рака прямой кишки.

Материалы и методы: В исследование включено 49 пациентов раком прямой кишки II–III стадии. Медиана возраста составила 71 год. Неоадъювантная лучевая терапия проводилась коротким курсом в режиме гиподифракционирования или пролонгированным курсом в традиционном режиме с химиотерапией (ХЛТ) или без. Короткий курс в дозе 25 Гр за 5 фракций в течение 5 дней с отсроченной операцией проведен 6 пациентам. 43 пациентам проведен пролонгированный курс лучевой терапии с медианой дозы 50 Гр. 33 пациента одновременно с пролонгированным облучением получали капецитабин в дозе 1650 мг/м^2 в день. Операция выполнялась в сроки от 6 до 21 недели, медиана времени до операции составила 11,5 недель.

Результаты: Клинический патоморфоз оценивался на основании ректального обследования и МРТ. Гистологическая оценка степени повреждения опухоли выполнялась по пятибальной системе О. Dworak. Отсутствовали признаки регресса опухоли (Grade 0) в 4 случаях, в том числе у одного пациента после короткого курса и у трех пациентов — после пролонгированного курса облучения. В 34 (69%) случаях получен частичный ответ (Grade 1–3) и в 11 (22%) случаях — полный ответ (Grade 4). Из 6 пациентов, получивших короткий курс облучения, полный ответ зафиксирован в 1 (17%) случае.

После пролонгированного курса облучения полный ответ получен в 23%. Все случаи полного ответа были после ХЛТ: 10 из 33 (30%). Продолжительность интервала до операции до 8 недель, от 8 до 12 недель и более 12 недель, степень дифференцировки опухоли и распространенность опухоли (Т) не оказали значимого влияния на выраженность лечебного патоморфоза. Вместе с тем полный ответ был

отмечен у 3 из 7 пациентов с опухолью T4. У двух пациентов с расположением опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки полный клинический и патоморфологический ответ позволил отказаться от операции.

Заключение: Пролонгированный курс ХЛТ является эффективным методом неоадьювантной терапии рака прямой кишки, позволяющий в 30% получить полный ответ и выполнить сфинктеросохраняющую операцию или отказаться от операции. Короткий курс облучения может быть альтернативой в тех случаях, когда невозможно пролонгированное лечение.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ «ГАММА-НОЖ» КАК АЛЬТЕРНАТИВА ЭНУКЛЕАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ «БОЛЬШИХ» УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ

Авторы: А.А. Яровой¹, А.В. Голанов², В.В. Костюченко², О.В. Голубева¹, В.А. Яровая¹, И.А. Левашов¹

Место работы: 1. ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва; 2. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва

Эл. почта: verandreevna@gmail.com

Цель: Изучить органосохраняющий потенциал и безопасность использования РХГН при лечении больших УМ.

Материалы и методы: С 2012 по 2020 год на радиохирургической установке «Гамма-Нож» Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta Instrument, Швеция) было пролечено 20 пациентов с УМ в возрасте от 15 до 77 лет (средний — 49 лет), из них 8 мужчин и 12 женщин. Исходная высота опухоли составила 5,50–9,95 мм (средняя — 7,53 мм), во всех случаях отмечена вторичная отслойка сетчатки.

У всех пациентов отсутствовали признаки экстрасклерального роста и метастатической болезни. Во всех случаях РХГН применялась в качестве альтернативы энуклеации, в 19 случаях как первичный метод лечения и в 1 случае — после брахитерапии ввиду неполной регрессии опухоли. Планирование РХГН осуществляли при использовании программного обеспечения Leksell Gamma Plan Wizard 10.1 (Elekta, Ins., Швеция). Средняя предписанная доза облучения составила 35 Гр@50% (от 35 до 40 Гр), максимальная доза на центр опухоли — 70 Гр (от 80 до 80 Гр). Процедуру выполняли в амбулаторных условиях с фиксацией экстраокулярных мышц длинными лигатурами. В качестве анестезиологического офтальмологического пособия использовалась ретробульбарная анестезия.

Результаты: При проведении РХГН удалось сохранить 18 глаз из 20 (90%). Два глаза было удалено по причине продолженного роста УМ. Средняя высота опухоли после лечения составила 4,81 мм (от 2 мм до 8,3 мм). Удовлетворительные функциональные исходы получены у всех пациентов. Среди постлучевых осложнений наблюдали лишь внутриглазные: ретинопатию, нейропатию, катаракту. Экстраокулярных осложнений не было выявлено при сроке наблюдения от 3 до 88 мес. (средний — 42 мес).

Метастатическая болезнь УМ стала причиной смерти в одном случае (5%).

Заключение: Использование РХГН позволило сохранить 90% глаз с УМ пациентам, которым была показана энуклеация. РХГН не сопровождается выраженными осложнениями и позволяет достичь удовлетворительных функциональных результатов. Регрессия опухоли отмечена в 90% случаев, у оставшихся пациентов выявлен продолженный рост опухоли, что послужило основанием для энуклеации. Уровень развития метастазов УМ при проведении РХГН не превышает таковой при других методах лечения.

■ Эпидемиология

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНЕНИЙ РОДИТЕЛЕЙ (ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) О ПРОБЛЕМАХ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Авторы: М.Ю. Рыков

Место работы: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Изучить мнения родителей (законных представителей) по проблемам организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы: Исследование проведено по разработанной «Анкете учета мнения родителей (законных представителей) по совершенствованию организации медицинской помощи ребенку с онкологическим заболеванием». Анкета состояла из 27 вопросов, респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответов для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно. В качестве объекта исследования выступали анкеты, заполненные родителями (законными представителями) детей с онкологическими заболеваниями, получавших в 2011–2018 гг. медицинскую помощь в отделениях детской онкологии медицинских организаций субъектов Российской Федерации.

Результаты: В исследовании приняли участие 410 респондентов. Проведенное медико-социальное исследование показало, что 81,1 ± 1,9% респондентов не удовлетворены отношением к ним и их детям врачей и среднего медицинского персонала, удовлетворены лишь частично — 15,9 ± 1,8%, удовлетворено полностью 3 ± 0,8%.

Эпидемиология

В качестве причины неудовлетворенности отмечены грубость в общении ($35,8 \pm 2,4\%$), отсутствие достаточного внимания со стороны медицинского персонала ($21,3 \pm 2,0\%$) и отсутствие заинтересованности в успехе лечения ($19,7 \pm 2,0\%$).

Сочетание данных вариантов отметили $23,2 \pm 2,0\%$ респондентов. В качестве предпочтительного места лечения их детей $63,7 \pm 2,4\%$ респондентов отметили медицинскую организацию федерального подчинения, $33,9 \pm 2,4\%$ — медицинскую организацию, расположенную за пределами территории Российской Федерации, из них $57,4 \pm 2,4\%$ респондентов в качестве причины выбора отметили возможность получения пациент-ориентированного сервиса и сложную маршрутизацию во время лечения между медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Недоверие к квалификации медицинского персонала в Российской Федерации в качестве причины указали $12,7 \pm 1,6\%$ респондентов, отсутствие комфортных условий для прохождения обследования и лечения — $11,8 \pm 1,6\%$, отсутствие необходимых методов диагностики и лечения — $5,3 \pm 1,1\%$, сочетание перечисленных вариантов — $12,8 \pm 1,6\%$.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости создания пациент-центрированной системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Необходимо внедрять пациент-ориентированные подходы и совершенствовать маршрутизацию пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Авторы: М.Ю. Рыков

Место работы: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Цель: Научно обосновать и разработать структурно-функциональную модель системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Материалы и методы: С целью оценки результативности в рамках Архангельской области в 2011–2018 гг. проведен организационный эксперимент, который позволил внедрить элементы структурно-функциональной модели. Архангельская область выбрана в качестве пилотного субъекта, поскольку в клиническую практику отделения детской онкологии Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова в 2017 г. внедрена электронная база данных с системой поддержки принятия врачебных решений, что позволило получить достоверные статистические данные, а также прослежи-

вать судьбу пациентов от момента верификации диагноза на протяжении их дальнейшей жизни.

Электронная база данных была дополнена сведениями о пациентах, получавших лечение в 2015–2016 гг., что дало возможность оценить проведенные этапы диагностики и лечения. Помимо этого, в медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику врачей-участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу», направленный на повышение ранней выявляемости злокачественных новообразований у детей.

В рамках оценки эффективности модели и результатов ее внедрения проведено сравнение двух групп пациентов, отобранных в соответствии с критериями отбора (пациенты с гистологически верифицированным солидным злокачественным новообразованием, за исключением опухолей головного и спинного мозга): первая группа — 49 пациентов (0–17 лет), получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента, далее — группа 2011–2015 гг.); вторая группа — 51 пациент (0–17 лет), получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг. (контрольная группа, далее — группа 2016–2018 гг.).

По возрасту, полу и стадиям заболеваний в сравниваемых группах статистически значимых различий отмечено не было. С целью оценки эффективности структурно-функциональной модели проводилось сравнение выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования, а также оценивалось время от момента обращения к врачу – детскому онкологу до верификации диагноза; время от момента обращения к врачу – детскому онкологу до начала специализированного лечения; время от верификации диагноза до начала специализированного лечения; время от момента обращения к врачу – участковому педиатру до направления к врачу – детскому онкологу; время от момента обращения к врачу – участковому педиатру до начала специализированного лечения. При помощи метода Каплана–Мейера произведено сравнение времени дожития пациентов в зависимости от периода лечения: 2011–2015 гг. и 2016–2018 гг.

Результаты: Введение «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу» позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования с $25,04 \pm 2,05$ мес. до $30,3 \pm 1,57$ мес. ($p = 0,045$). Статистически значимо сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к врачу – детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дней ($p < 0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения сократилось с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дней ($p < 0,001$); время от момента обращения к врачу – участковому педиатру

до направления к врачу – детскому онкологу — с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дней ($p < 0,001$); время от момента обращения к врачу – участковому педиатру до начала специализированного лечения — с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дней ($p < 0,001$).

Заключение: В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения структурно-функциональной модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации, в которой выделяются следующие уровни. Нулевой уровень — врач – участковый педиатр, в задачи которого входит формирование групп риска развития злокачественных новообразований, выявление пациентов с подозрением на злокачественные новообразования, в том числе на ранних стадиях, с последующим направлением к врачу – детскому онкологу и диспансерное наблюдение. Первый уровень предусматривает оказание преимущественно первичной медико-санитарной помощи, в том числе первичной специализированной медицинской помощи в кабинетах врачей – детских онкологов в городских поликлиниках, больницах.

Второй уровень предусматривает оказание преимущественно специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи на базе детских онкологических отделений или коек, выделенных в составе не онкологических отделений медицинских организаций, консультативно-диагностических центров, оказывающих медицинскую помощь детям. Третий уровень А предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на базе областных, краевых, республиканских, окружных больниц. Третий уровень Б предусматривает оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на базе медицинских организаций федерального подчинения с детскими онкологическими отделениями/койками, разработка и тиражирование новых методов диагностики и лечения, диспансерное наблюдение детей с установленным диагнозом в случаях необходимости применения инновационных методов обследования.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОМУ НАСЕЛЕНИЮ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Авторы: А.К. Федермессер, Т.В. Кравченко, С.А. Нагуло

Место работы: ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи Департамента здравоохранения города Москвы»

Эл. почта: NaguloSA@zdrav.mos.ru

Цель: Анализ текущего состояния системы оказания паллиативной медицинской помощи взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями в городе Москве.

Материалы и методы: Специализированная паллиативная медицинская помощь взрослому населению города Москвы в стационарных условиях оказывается на 1125 койках: на 440 койках в ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ»), включая 8 филиалов-хосписов в разных округах города Москвы, и на койках 10 многопрофильных больниц государственной системы здравоохранения города Москвы. Амбулаторная специализированная паллиативная медицинская помощь взрослым осуществляется 14 отделениями выездной патронажной паллиативной медицинской помощи (13 — в структуре ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ», 1 — в ГБУЗ «Воронцовская больница ДЗМ»).

Результаты: В связи с прогрессивным ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) во всем мире увеличивается потребность населения в паллиативной медицинской помощи. В Москве, по состоянию на начало июля 2020 года, насчитывается 21 378 онкологических пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи. В первом полугодии 2020 года 10 368 взрослых онкологических пациентов получили паллиативную медицинскую помощь, что составило 58% от всех взрослых пациентов, получивших паллиативную медицинскую помощь за это время. В амбулаторных условиях специализированную паллиативную медицинскую помощь онкологическим пациентам в 100% случаев оказывают на дому сотрудники отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи.

Обеспечен удобный для пациентов и их близких режим работы отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи ежедневно по 12 часов в сутки. Организована работа врача паллиативной медицинской помощи взрослым в режиме 24/7 для случаев неотложного оказания паллиативной медицинской помощи, в том числе для купирования болевого синдрома. Реализована практика включения в укладку врача отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ» наркотических средств, сильнодействующих и психотропных лекарственных веществ. Выписка рецептурных бланков на наркотическое средство и психотропное вещество осуществляется у постели больного. В Москве отпуск наркотических лекарственных препаратов осуществляют 50 аптечных организаций: 38 аптек в режиме по 10–12 часов ежедневно, и 12 аптек — в круглосуточном режиме, что существенно повышает доступность наркотических средств для обезболивания пациентов.

В настоящее время все пациенты, нуждающиеся в обезболивании, обеспечиваются по медицинским показаниям наркотическими лекарственными средствами. Функции учета и мониторинга оказания паллиативной медицинской помощи возложены на созданный в октябре 2017 года в структуре ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ» Координационный центр (КЦ), который обслуживает всю территорию города Москвы и работает в круглосуточном

Эпидемиология

режиме. Сотрудниками КЦ за первое полугодие 2020 года было проведено 936 консультаций для пациентов и их родственников по вопросам, связанным с обезбоживанием. Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам с ЗНО, находящимся в стационарных учреждениях социального обслуживания, координируется врачами отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи взрослым ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ».

В целях оказания немедицинской помощи пациентам, получающим паллиативную медицинскую помощь на дому, врачами отделений паллиативной медицинской помощи осуществляется взаимодействие с учреждениями социальной защиты и некоммерческими организациями, осуществляющими координацию волонтерской деятельности. В целях повышения информированности врачей города Москвы по вопросам обезбоживающей терапии разработаны и изданы ряд руководств для врачей. На постоянной основе силами Учебного центра ГБУЗ «Центр паллиативной помощи ДЗМ» и сотрудников медицинских организаций для врачей проводятся обучающие мероприятия (вебинары), а также активно используются интернет-СМК в вопросах оказания паллиативной медицинской помощи, в том числе в вопросах лечения хронического болевого синдрома.

Заключение: В настоящее время в городе Москве выстроена система оказания паллиативной медицинской помощи взрослым, в частности, пациентам с онкологическими заболеваниями, которая востребована и требует дальнейшего развития и совершенствования за счет выполнения следующих задач: увеличения высококвалифицированного кадрового потенциала и доли коек сестринского ухода, расширения межведомственных взаимодействий с учреждениями социальной защиты населения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, В САНКТ- ПЕТЕРБУРГЕ В 2011–2018 ГГ.

Авторы: Д. В. Холопов¹, Л. В. Лялина¹, В. В. Хижа², Э. Э. Топузов³

Место работы: 1. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург; 2. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург; 3. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Эл. почта: Xolopov.D.V@yandex.ru

Цель: Изучить удельный вес и структуру злокачественных новообразований (ЗНО), ассоциированных с вирусом папилломы человека, в условиях мегаполиса Санкт-Петербурга, а также гендерные особенности заболеваемости этими неоплазиями.

Материалы и методы: Анализ медико-статистических показателей проводился по данным формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» за период 2011–2018 гг. в Санкт-Петербурге. В анализ включены материалы о 6 844 случаях злокачественных опухолей, которые, согласно современным представлениям, относятся к ассоциированным с вирусом папилломы человека (рак корня языка (388 случаев), миндалин (322 случая), ротоглотки (614 случаев), ануса и анального канала (461 случай), вульвы (673 случая), влагалища (139 случаев), шейки матки (4073 случая) и полового члена (174 случая)).

Методы исследования: Ретроспективный эпидемиологический анализ, методы статистики.

Результаты: Удельный вес ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований, выявленных среди жителей Санкт-Петербурга в период 2011–2018 гг., в общей структуре ЗНО сохранялся на уровне 3,6–3,7%, при этом среди мужчин данный показатель составил 1,7%, а среди женщин — около 5%. Заболеваемость ВПЧ-ассоциированным раком увеличилась в абсолютных значениях с 727 в 2011 до 938 случаев в 2018 гг. («грубый» показатель заболеваемости составил 14,76 и 17,47 на 100 тыс. населения, соответственно).

В 2011–2018 гг. в Санкт-Петербурге у мужчин в структуре ВПЧ-ассоциированного рака ежегодно чаще других встречался рак ротоглотки (около 35% от всех ВПЧ-ассоциированных ЗНО), а у женщин рак шейки матки (более 72%, соответственно). У мужчин выявлено увеличение заболеваемости по всем локализациям рака, связанного с вирусом папилломы человека, особенно опухолями миндалин и полового члена. У женщин отмечается статистически значимая тенденция к увеличению показателей заболеваемости раком миндалин, ануса и анального канала и шейки матки.

Заключение: Результаты работы свидетельствуют об актуальности ВПЧ-ассоциированных ЗНО, особенно среди женского населения Санкт-Петербурга и необходимости дальнейших исследований для обоснования направлений оптимизации клинко-диагностических и профилактических мероприятий. Учитывая значительное гендерное различие группы этих ЗНО, особое внимание следует уделить изучению эпидемиологических особенностей каждой неоплазии.

ОПЫТ РАБОТЫ КОНСУЛЬТАТИВНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Авторы: С. В. Чепоров¹, М. С. Чепорова²

Место работы: 1. ГБУЗ ЯО областная клиническая онкологическая больница, Ярославль; 2. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Эл. почта: sergey.cheporov@rambler.ru

Цель: Изучить работу консультативной поликлиники в условиях коронавирусной инфекции.

Материалы и методы: Основными направлениями улучшения работы консультативной поликлиники онкологического центра являются:

- Сокращение времени ожидания первичной консультации онколога после направления из МО (медицинские организации).
- Сокращение сроков ожидания записи пациентов на высокотехнологическое обследование (МРТ, КТ, эндоскопическое исследование).
- Сокращение времени движения карт между консультативными приемами специалистов.
- Уменьшение сроков морфологической верификации диагноза.
- Организация справочной службы онкологической больницы.
- Проведение телемедицинских консультаций для врачей специалистов МО.
- Проведение заочных консультаций маммографических, КТ, МРТ-дисков.
- Сокращение времени оформления заключений ВК, консилиума врачей.

Решение данных задач в условиях коронавирусной инфекции потребовало внесение дополнительных изменений в работу.

Движение пациентов в поликлинике было разделено на три потока. Первый — практически здоровые пациенты, которым проводятся скрининговые мероприятия, диагностические процедуры. Второй — пациенты с подозрением или установленным ЗНО, которым необходимо дополнительное обследование. Третий — пациенты с установленным ЗНО и составленным планом лечения, которым проводятся лечебные мероприятия, оформляются рецепты для обеспечения лекарственными препаратами.

Проведено обучение сотрудников по алгоритму действия при подозрении на наличие Covid-19. На входе в консультативную поликлинику была организована термометрия пациентов и сотрудников онкологического центра. Во входной группе был создан коронавирусный бокс для пациентов с подозрением на заболевание. Организована работа терапевта в данном подразделении.

Установлены телемедицинские табло с основной информацией по работе консультативной поликлиники. Размещены указатели и нанесена разметка по ходу движения

пациентов по каждому из направлений. Расширены зоны ожидания, в которых размещено достаточное количество мест для безопасного нахождения. Холлы поликлиники оборудованы антибактериальными санитайзерами, кулерами с питьевой водой и рециркуляторами воздуха. В помещении поликлиники размещены электронно-информационные стенды с расписанием работы специалистов. Организована справочная служба, состоящая из администратора холла и сотрудников Call-центра.

Результаты: Проведен анализ деятельности консультативной поликлиники Ярославской областной онкологической больницы, рассчитанной на 300 посещений в смену. Оценена работа за период с середины февраля по середину августа 2020 года в условиях выраженной коронавирусной инфекции. Принятые меры позволили сохранить работу в полном объеме. По сравнению за тот же период 2019 года произошло снижение числа пациентов, которым проведен консультативный прием на 16,4%. Наибольшее снижение выявилось на приеме радиолога — 26,3%, маммолога — 23,1% и хирурга — 22%. При этом работа остальных врачей осталась неизменной, а некоторых специалистов увеличилась. Прием торакального хирурга увеличился на 6,5%, гинеколог на 6,6%.

Заключение: Грамотная организация работы консультативной поликлиники во время пандемии позволила избежать закрытия центра, а также сохранить основной объем оказания онкологической помощи.

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ЗНО) В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Авторы: А. Ф. Лазарев^{1,2}, В. П. Покорняк³, В. А. Марчков³, В. Д. Петрова²

Место работы: 1. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; 2. Алтайский филиал ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Барнаул; 3. ООО «НПФ АЛТАН», Барнаул

Эл. почта: valent_04@mail.ru

Цель: Разработать автоматизированную программу определения факторов риска и ранней диагностики злокачественных новообразований.

Материалы и методы: Разработаны автоматизированные программы тестирования основных 10 локализаций ЗНО на индивидуальную степень онкологического риска на основании метода «Целевой профилактики рака по Лазареву» (патенты: 2692987 — ЗНО предстательной железы; 2651131 — ЗНО молочной железы и другие). Для реализации методики разработаны функциональные веб-приложения (свид-во о гос. рег. прог. для ЭВМ: № 2019663514; 2019662415).

Другое

Автоматизированные методики могут выполнять как медицинские работники (врачи, медицинские сестры), в том числе, дистанционно, так и пациенты, которые могут самостоятельно провести себе тест, используя Веб-приложения в своих гаджетах. Тесты представляют собой экспертную систему, в основе которой лежит многофакторный анализ ЗНО отдельных локализаций, который автоматически формирует результат — уровень индивидуальной степени онкологического риска.

Значение риска ЗНО выражено в %: (от –30% и менее до 30% и выше), что соответствует шести уровням и степеням риска: 0 — риск отсутствует, I и II — степени низкого онкологического риска; III степень — риск средне-популяционный; IV, V и VI степени — высокого онкориска. Если у пациента степень онкориска — высокая, то ему автоматически формируют персональную программу действий для его снижения; перечень необходимых диагностических обследований для доклинического или раннего выявления ЗНО; включают в регистр и планируют систему диспансеризации. В случае обнаружении опухоли у пациента пациент идёт на лечение в специализированное учреждение в соответствии с принятыми стандартами; при отсутствии ЗНО — воздействуют на те факторы онкологического риска, которые у него привели к его высокому уровню, повторяя тестирование каждые 6 месяцев.

Результаты: На примере двух основных локализаций: рака молочной железы (РМЖ) у женщин и рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин. На данной основе сформирован регистр предрака высокого онкориска по РМЖ, всего — 250 пациенток, среди которых при углубленном обследовании в динамике было выявлено 18 пациенток РМЖ, что составило 7,2%; I и II стадии были установлены в 94,4%, 1 случай был выявлен в стадии *in situ*. Регистр предрака высокого онкориска по РПЖ составил 176 пациентов, среди которых было выявлено 15 пациентов со ЗНО, что составило 8,5%, удельный вес I и II стадии — 93,3%.

Заключение: Разработанная автоматизированная программа определения факторов риска и ранней диагностики ЗНО позволяет 1. Упростить формирование групп высокого онкологического риска, используя дистанционное само-тестирование; 2) резко снизить контингент пациентов на дорогостоящие, углубленные инструментальные обследования; 3) повысить эффективность проводимых профилактических осмотров как минимум в 10 раз, 4) определить индивидуальные целевые профилактические мероприятия у каждого пациента, имеющего высокий уровень риска развития ЗНО, и у части из них предупредить развитие рака. Таким образом, использование цифровых технологий позволит повысить эффективность профилактики и ранней диагностики ЗНО в условиях пандемии COVID-19.

■ Другое

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КЛАССИФИКАЦИИ ACR BI-RADS В РАБОТЕ
ОНКОЛОГА-МАММОЛОГА

Авторы: Я. Л. Геращенко

Место работы: Международный медицинский центр «Согаз», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Женская консультация № 22, Санкт-Петербург

Эл. почта: 9119736687@mail.ru

Цель: Представить данные об использовании международной системы BI-RADS в работе врача онколога-маммолога, отметить особенности применения данной методики при принятии решений на лечебно-диагностическом приеме.

Материалы и методы: Ретроспективно проанализированы МК 427 пациенток за период с марта 2018 по декабрь 2019 гг. Все женщины были распределены на 2 когорты: в группу А вошли 299 (70%) пациенток до 50 лет. в группу В — 128 (30%) женщин старше 50 лет. Методы обследования: анамнестический, осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (МЖ), маммография (МГ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Результаты: УЗИ МЖ выполнено 397 (93%) пациенткам: в группе А — 286 (72%), в группе В — 111 (28%). МГ выполнена 286 (67%) женщинам: в группе А — 165 (58%), в группе В — 121 (42%). МРТ МЖ выполнено 19 (4,4%) женщин: в группе А — 10 (52,7%), в группе В — 9 (47,3%). МРТ назначали в том случае, если при маммографии были выявлены изменения 0 и 3 категории по классификации ACR BI-RADS, но по данным УЗИ установлена категория 2, поскольку у таких пациенток находки при МГ не подтверждались или могли быть уточнены в ходе УЗИ. Так же МРТ выполнялось пациенткам с имплантами.

В группе А в оформленных по системе ACR BI-RADS протоколах УЗИ МЖ категория 0 у 1 (0,3%) пациентки, 1 — у 28 (9,8%) женщин, 2 — 224 (78,3%), 3 — 31 (10,8%), 4 — 2 (0,7%). МГ категория 0 у 31 (18,8%) пациентки, 1 — у 7 (4,2%) женщин, 2 — 100 (60%), 3 — 24 (14,5%), 4 — 3 (1,8%). МРТ 2 категории — у 6 (60%) женщин, 3 — у 4 (40%).

В группе В категория 0 у 1 (0,3%) пациентки, 1 — у 20 (18%) женщин, 2 — 80 (72%), 3 — 8 (7,2%), 4 — 1 (0,9%), 5 — 1 (0,9%). МГ категория 0 у 7 (5,8%) пациенток, 1 — у 18 (14,9%) женщин, 2 — 63 (52%), 3 — 31 (25%), 4 — 1 (0,8%), 5 — 1 (0,8%). МРТ 1 категории — у 1 (11%) женщины, 2 — у 6 (67%), 3 — у 2 (22%) женщин.

По результатам обследования у 82 (19%) женщин обеих групп патологии молочных желез не выявлено. В заключение МГ и УЗИ у них категория BI-RADS 1 и 2 и отсутствуют жалобы. Рекомендуются тур повторного обследования через 1 год. 302 (71%) женщинам назначено лечение мастопатии и наблюдение 1 раз в 3 месяца. Трех женщинам из группы А выполнена трепан-биопсия и секторальная

резекция по поводу фиброаденомы. Одной пациентке из группы В с 5 категорией ACR BI-RADS выполнена трепан-биопсия образования МЖ под УЗ контролем — получена морфологическая верификация процесса, выявлена аденокарцинома. Пациентка направлена на оперативный этап лечения в специализированное онкологическое учреждение.

Заключение: Использование классификации ACR BI-RADS значительно улучшает взаимопонимание специалистов между собой, упрощает алгоритм принятия решений в пользу выполнения биопсии, или динамического контроля и лечения.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

Авторы: В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, Т. В. Давыдова, А. В. Сытов

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

Эл. почта: bld51@list.ru

Введение: Железо в организме является составной частью многих ферментов и белков, которые необходимы для обменных процессов, в частности, для разрушения и утилизации токсинов, реализации иммунитета. По литературным данным известно, что развитие анемического синдрома (АС) у онкологических больных является значительным фактором развития системных воспалительных реакций, в том числе сепсиса.

Цель работы: Оценка и дифференциальная диагностика анемического синдрома (АС) для адекватной коррекции АС и улучшения сопроводительной терапии онкологических больных с сепсисом.

Материалы и методы: Клинический анализ крови и оценка АС проведена у 10 онкологических больных (рак желудка — 3; рак поджелудочной железы — 4; рак почки — 1 и рак легкого — 2). Больные госпитализированы в отделение реанимации повторно, после проведенной операции (7–11 сутки), с сепсисом.

Диагноз соответствовал международным критериям тяжелого сепсиса. Возраст 46–75 лет (медиана 70 лет), из них 3 жен., и 7 муж. 4 больных получали неоадъювантную химиотерапию. Контрольная группа — 27 практически здоровых доноров. Исследовали периферическую кровь на гематологическом анализаторе, подсчитывали лейкоцитарную формулу, детально изучали морфологию эритроцитов. Определяли эндогенный эритропоэтин (ЭПО) и растворимый рецептор трансферрина (sTfR) с помощью ИФА.

Результаты: АС был, в основном, легкой (I) и умеренной (II) степени. Среднее значение HGB в группе составило $96,1 \pm 3,7$ г/л с колебаниями показателей от 79 до 118 г/л. Самые низкие значения HGB были выявлены у больных, получавших неоадъювантную химиотерапию. Преобла-

дали больные с анемией хронического заболевания (АХЗ) с нормоцитарными, нормохромными характеристиками эритроцитов и низким гематокритом. Выявлены единичные случаи железодефицитного эритропоэза (ЖДЭ), у больных был отмечен значительный микроцитоз и гипохромия эритроцитов, что не исключало функционального дефицита на фоне АХЗ. Выраженный макроцитоз и гиперхромия, т. Жолли в эритроцитах и единичные гигантские, гиперсегментированные нейтрофилы у одного пациента, оперированного по поводу рака желудка, могли свидетельствовать о дефиците витаминов В-12 или фолиевой кислоты на фоне АХЗ. Как показало наше исследование, у 2 больных с ЖДЭ, на фоне сепсиса, концентрация sTfR была значительно выше нормы ($0,9 \pm 0,07$ мкг/мл), составила 2,7 мкг/мл у одного из них и 1,9 мкг/мл у другого, что свидетельствовало о дефиците железа.

У больных с АХЗ без ЖДЭ показатели sTfR были в пределах нормальных колебаний ($0,25-1,2$) мкг/мл, медиана составила 0,3 мкг/мл. У всех пациентов с сепсисом продукция ЭПО оказалась неадекватной степени тяжести АС в меньшей степени у больных с ЖДЭ. В среднем по группе продукция ЭПО составила $22,9 \pm 5,1$ (7,7–54,8) МЕ/мл, медиана = 12,7 МЕ/мл.

Заключение: Необходим индивидуальный подход к терапии АС и дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли предоперационное лечение анемии изменить риск развития гнойно-септических заболеваний у онкологических больных.

ПОИСК НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АГЕНТА С УЛУЧШЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ДАУНОРУБИЦИНА

Авторы: А. А. Мусеева, О. И. Артюшин

Место работы: Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва

Эл. почта: ma@ineos.ac.ru

Цель: Во всем мире онкологические заболевания являются одной из главных причин смерти людей. К настоящему моменту времени предложено большое разнообразие методов борьбы с опухолевыми образованиями, каждый вид лечения на практике ограничивается множеством факторов. Также чрезвычайно остро стоит проблема поиска эффективных и безопасных противоопухолевых лекарственных средств.

Даунорубин и его ближайшие аналоги широко применяются в настоящее время в химиотерапии онкологических заболеваний различной локализации. Но высокая кардиотоксичность и возможность лекарственной резистентности у таких соединений ограничивают их использование в терапии рака.

Химическая модификация даунорубина с целью снижения кардиотоксичности и повышения эффективности соединений является чрезвычайно актуальной задачей. Аминогруп-

Другое

па молекулы является наиболее удобной для модификации вследствие отсутствия стерических затруднений, высокой реакционной способности, наличия на ней положительного заряда, а также существования большого разнообразия методов для относительно простой ее трансформации.

Материалы и методы: Химическая модификация аминогруппы может быть реализована различными методами: введением в молекулу остатков полифторированных спиртов, прямым алкилированием с использованием ароматических альдегидов и активных органогалогенидов, прямым ацилированием ароматическими кислотами, присоединением по кратным связям, а также с помощью методов «клик»-химии. Дальнейший первичный скрининг цитотоксичности производных проводился на линиях опухолевых клеток: немелкоклеточного рака легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы кишечника HCT116, аденокарциномы молочной железы MCF7. Исходный даунорубин являлся препаратом сравнения.

Результаты: Среди всех 53 полученных производных на этапе первичного скрининга нам удалось выявить 4 соединения-лидера, которые были получены методом восстановительного аминирования с использованием ди- и триметоксифенил-, бензо [d] [1,3] диоксолсодержащих альдегидов. Большим преимуществом этих производных является широкий спектр антипролиферативной активности соединений, они в 1,5 или даже 300 раз эффективнее даунорубина против опухолевых клеток A549, в 2,7, 4,7 и 7,3 раза — против RD, 1,2 и 6,4 раза — против HCT116, а также в 1,7, 3 и 8,1 раз — против MCF7. LD50 производных в 32 и более чем в 60 раз ниже исходного даунорубина.

Заключение: Все полученные нами данные свидетельствуют о большой перспективности полученных производных в качестве антипролиферативных агентов, поэтому исследования и поиск более эффективного противоракового средства продолжаются.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2019, №СП-2717.2019.4).

ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2

Авторы: А.В. Султанбаев^{1,3}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹, И.Р. Миннихметов³

Место работы: 1. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, Уфа; 2. ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РБ, Уфа; 3. ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» МЗ РБ, Уфа

Эл. почта: sova@rambler.ru

Цель: В онкологии наследственные формы злокачественных новообразований занимают особую позицию, ввиду частого развития в молодом возрасте, повышенного риска

метастазирования, а так же плохих прогнозов. В последние годы научные исследования в области онкологии и генетики стали приоритетными, что характеризуется выделяемыми ресурсами на осуществление научных исследований и ресурсами, которые ассигнуются на профилактику злокачественных новообразований.

Выявление группы риска путем определения герминальных мутаций в здоровой популяции позволит организовать первичную профилактику злокачественных новообразований путем организации персонализированных программ. Целью нашей работы является организация скринингового исследования по выявлению в здоровой популяции лиц с высокопенетрантными герминальными мутациями.

Материалы и методы: Настоящая работа основана на анализе результатов молекулярно-генетического обследования крови онкологических больных методом секвенирования «нового поколения» NGS и методом ПЦР. Среди 700 исследованных пациентов с диагнозом рак молочной железы и рак яичников у 119 пациенток выявлены герминальные мутации. У 105 пациенток определены мутации в гене BRCA1, у 14 в гене BRCA2. После определения мутаций каждый пациент консультируется генетиком в Республиканском медико-генетическом центре (г. Уфа), который составляет родословную, определяет родственников для проведения молекулярно-генетического обследования. В дальнейшем исследуемую группу составляют родственники пациентов, у которых методом секвенирования по Сэнгеру определяются конкретные патогенные мутации характерные выявленным мутациям больного.

Результаты: При выявлении пенетрантной мутации в здоровой популяции назначается комплекс мероприятий по профилактике и ранней диагностике рака. Известно, что родственники пациентов с пенетрантными мутациями подвергаются повышенному риску развития злокачественных новообразований. Изучение ландшафта пенетрантных мутаций в генах повышающих риск развития злокачественных новообразований позволит нам на ранних стадиях проводить профилактические мероприятия в группе повышенного риска. В результате исследования выявлено 119 семей с наследственными опухолевыми и предопухолевыми заболеваниями, и организовано мероприятие по первичной профилактике рака. Из 119 семей с наследственными формами рака 140 вероятных носителей герминальных мутаций старше 18 лет направлены на молекулярно-генетическое тестирование.

Заключение: Проводимое исследование имеет решающее значение для оптимизации подходов к скринингу злокачественных новообразований. Учитывая все возможности, мы предлагаем практический подход к первичной профилактике рака в популяции, выделяя группу высокого риска среди людей с герминальными мутациями в известном гене. В ходе исследования нами выявлены здоровые носители патогенных мутаций, определен спектр и частота выявления пенетрантных мутаций в рассматриваемых

генах. Для лиц с патогенными мутациями организованы профилактические мероприятия по раннему выявлению злокачественных новообразований.

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕГО ЛУЧЕВОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ПРОКТИТА

Авторы: В. В. Пасов, М. Р. Касымов, В. А. Коротков, Л. В. Аферкина

Место работы: МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Обнинск

Эл. почта: pasov@mrrc.obninsk.ru

Цель исследования: Повысить эффективность лечения больных поздними лучевыми геморрагическими ректитами с использованием аргонплазменной коагуляции.

Материалы и методы: Одним из методов лечения позднего геморрагического ректита является эндоскопическое вмешательство. Цель данной манипуляции заключается в облитерации телеангиоэктазий слизистой оболочки кишки с помощью контактных (биполярная коагуляция) или бесконтактных методов (аргонплазменная коагуляция, лазерная терапия, радиочастотная абляция, криотерапия). Бесконтактные методы обладают преимуществом по сравнению с контактными вмешательствами, поскольку последние имеют более высокую частоту рецидивов ректальных кровотечений и требуют более продолжительного лечения. В нашей практике мы отдаем предпочтение аргонплазменной коагуляции (АПК) — бесконтактному, монополярному методу воздействия на ткани.

С 2017 г. по настоящее время в МРНЦ им. А. Ф. Цыба было госпитализировано 132 пациента по поводу рецидивирующих ректальных кровотечений, которые развились в результате комбинированного или лучевого лучения злокачественных новообразований органов малого таза. На амбулаторном этапе после комплексного обследования исключали прогрессирование основного заболевания. В 75% случаев была констатирована хроническая анемия и снижение показателей железа в биохимическом анализе крови. До поступления в наш Центр все больные неоднократно обращались за медицинской помощью к различным специалистам, с последующим проведением корригирующей, общей и местной гемостатической терапии, которая не имела успеха. В 16 наблюдениях для исключения механической травмы слизистой оболочки прямой кишки и снижения риска кровотечений по месту жительства и в отделении была сформирована колостома, а в 4 случаях выполнена эндоваскулярная эмболизация ректальных артерий в области патологического очага. К сожалению, несмотря на некоторую положительную динамику вследствие оперативных вмешательств (снижение частоты и объема кровотечений) желаемого результата достигнуть не удалось.

Отсутствие эффекта от ранее проведенных лечебных мероприятий послужило прямым показанием к проведению аргонплазменной коагуляции.

Курс лечения, как правило, составлял 1–3 манипуляции. Количество вмешательств зависело от площади поражения слизистой прямой кишки и достигнутого эффекта. Повторные процедуры проводились через 3 месяца.

Результаты: Все больные находились под динамическим наблюдением не менее одного года. В 20% случаев эндоскопическое пособие ограничилось однократным воздействием, а в остальных понадобилось повторное вмешательство. Практически все пациенты отметили хорошую переносимость процедуры. За время наблюдения ятрогенных осложнений, связанных с аргонплазменной коагуляцией выявлено не было. В конечном итоге, после окончания курсов АПК все больные нуждались в продолжении консервативного лечения (микроклизмы с противовоспалительными и гемостатическими препаратами, свечи и т. д.). Следует отметить, что в 90% случаев больные отметили отсутствие профузных кровотечений, а сроки между рецидивами незначительных по объему кровопотерь увеличились до 4–6 месяцев, с полным восстановлением показателей гемоглобина. С течением времени, основная масса пациентов ограничилась периодическим лечением в амбулаторных условиях.

Заключение: Таким образом, аргонплазменная коагуляция в комплексе с местной и общей медикаментозной терапией является эффективным методом лечения поздних лучевых геморрагических ректитов. Комплексный подход к реабилитационным мероприятиям позволяет в 90% случаев избавиться от профузных кровотечений прямой кишки, значительно увеличить сроки между рецидивами, снизить частоту госпитализаций и ограничиться поддерживающими курсами консервативной терапии в амбулаторных условиях.

ЧАСТОТА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ 397 ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ COVID-19

Авторы: А. А. Одилов¹, А. В. Волков^{1,2}, Н. С. Цимбалист¹, И. И. Бабиченко¹

Место работы: 1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; 2. ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина ДЗМ», Москва

Эл. почта: a.odilov.tma@gmail.com

Цель: Изучить частоту онкологических заболеваний среди 397 пациентов, умерших от COVID-19.

Материалы и методы: Был проведен ретроспективный анализ историй болезней и протоколов патологоанатомического исследования 397 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Результаты: У 60 (мужчин — 31, женщин — 29) из 397 (15,11%) пациентов были выявлены 48 злокачественных и 12 доброкачественных новообразований, представленные в таблице.

Другое

Таблица. Частота онкологических заболеваний среди пациентов, умерших от COVID-19

Типы новообразований	% (n)	Мужчины (n = 31)	Женщины (n = 29)
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (n = 48)			
Гематологические	22,9% (11/48)	6	5
Рак легких	12,5% (6/48)	3	3
Рак простаты	10,4% (5/48)	5	—
Рак почки	10,4% (5/48)	2	3
Рак молочной железы	10,4% (5/48)	—5	—
Рак кишечника	6,2% (3/48)	—3	—
Рак гортани	4,2% (2/48)	2	—
Рак желудка	4,2% (2/48)	1	1
Рак поджелудочной железы	4,2% (2/48)	1	1
Рак мочевого пузыря	4,2% (2/48)	1	1
Рак матки	4,2% (2/48)	—2	—
Рак печени	2% (1/48)	1	—
Рак желчного пузыря	2% (1/48)	1	—
Рак яичников	2% (1/48)	—1	—
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (n = 12)			
Аденома простаты	58,3% (7/12)	7	—
Аденома коры надпочечников	16,7% (2/12)	1	1
Миома матки	16,7% (2/12)	—2	—
Аденома щитовидной железы	8,3% (1/12)	—1	—

Гематологические новообразования (22,9%) имели миелоидный (острый миелобластный лейкоз — 2, миелодиспластический синдром — 1, хронический миелоидный лейкоз — 1) и лимфоидный (хронический лимфолейкоз — 4, лимфомы — 3) генез. В одном случае хронический лимфолейкоз был ассоциирован с ВИЧ инфекцией. Опухоли легких (12,5%) были представлены бронхогенным раком в 4, аденокарциномой — 1, неизвестного происхождения — 1. Кроме того, в 2 случаях рак легких был представлен метастазами из опухолей почки (aT2N0M1) и шейки матки (aT4N1M1). Рак предстательной железы, почек и молочной железы, составили по 10,4%. Опухоли толстой кишки, выявлялись в 6,2% случаев с поражением сигмовидного и прямого отдела кишки. Рак гортани, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря и матки составили по 4,2% каждый.

Доброкачественные опухоли (20%) были представлены: аденомой предстательной железы 58,3% (7/12), аденомой коры надпочечников 16,7% (2/12), миомой матки 16,7% (2/12) и фолликулярной аденомой щитовидной железы 8,3% (1/12). В 18,3% (11/60) случаев отмечено сочетание новообразований различных органов.

Основными причинами смерти пациентов были: острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) в 58,3% (35/60) случаев; легочно-сердечная недостаточность, обусловлен-

ная тромбозами кровеносных сосудов разного калибра, включая три случая тромбоэмболии легочных артерий, составила 28,3% (17/60); отек головного мозга — у 13,3% (8/60).

Заключение: Среди пациентов с онкологическими заболеваниями, умерших от COVID-19, преобладают гематологические новообразования и рак легких, что возможно связано с иммуносупрессивным и гиперкоагуляционным состоянием пациентов.

МЕТОД КИНЕЗИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ

Авторы: Е. С. Тучик¹, Н. С. Шведов², Т. А. Иваненко²

Место работы: 1. ФГБУ Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России, Москва; 2. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Эл. почта: ya94@mail.ru

Цель: Разработать метод кинезиотерапии с целью восстановления функционального состояния и биомеханики движения верхней конечности, улучшения психоэмоционального состояния пациенток, улучшения качества жизни.

Материалы и методы: Мы наблюдали 20 женщин после операции в возрасте от 48 до 72 лет. Для проведения исследования было сформировано две группы по 10 человек. Всем пациентам было проведено комплексное обследование до и после лечения, включающее: клиническое, нейроортопедическое (измерение объема движений в суставах верхней конечности, измерение силы и тонуса мышц спины, плечевой области, верхних конечностей), психоэмоциональное исследование (с применением опросника «самочувствие-активность-настроение»).

У всех пациенток отмечалось ограничение движений в плечевом, лучезапястном суставах с оперированной стороны, отёк верхней конечности и боли в ней при движении, затруднение при самообслуживании себя в быту, снижение настроения. С пациентками 1 группы в течение 3 недель занимались по разработанному нами методу, учитывая индивидуальные возможности каждой больной, и применяли: 1) выполнение пассивно-активных маятникообразных движений верхней конечности по основным осям с «точечными, давящими нажатиями» малой интенсивности вокруг области лопатки; 2) пассивное выполнение диагоналей по методу PNF; 3) упражнения на расслабление и растяжение мышц плечевого пояса и верхних конечностей в сочетании с дыхательными упражнениями; 4) кинезиотейпирование верхней конечности с оперированной стороны по разработанной нами схеме — для улучшения лимфатического дренажа в технике «веера», для снятия болевого синдрома — в технике «замка»; 5) элементы эрготерапии. Пациентки 2 группы получали только курс стандартной медикаментозной терапии.

Результаты: По окончании курса кинезиотерапии у 100% исследуемых из 1 группы наблюдалось восстановление

объема активных движений в суставах верхней конечности, отсутствие развития лимфатического отёка у 80%, у 70% отмечалось уменьшение болевого синдрома. Все пациентки самостоятельно могли выполнять такие бытовые действия, как расчесывание волос, умывание, захватывание предметов пальцами руки с оперированной стороны, а также другие навыки самообслуживания, что существенно улучшило качество жизни. Также было отмечено улучшение психоэмоционального состояния: у всех пациенток улучшилось общее настроение, норма-

лизовался сон. У женщин 2 группы, получавших только медикаментозное лечение, отмечалась существенно менее выраженная динамика выздоровления, у большинства наблюдалось развитие симптомов «постмастэктомического синдрома».

Заключение: Разработанный нами метод кинезиотерапии позволяет добиться наиболее полного и быстрого восстановления функционального состояния верхней конечности и плечевого пояса и уменьшения проявлений «постмастэктомического синдрома».